

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

Mémoire publié à l'occasion du jubilé de É. Metchnikoff.

DE LA PATHOGÉNIE DU CHOLÉRA

(PREMIER MÉMOIRE)

LA DÉFENSE NATURELLE DU PÉRITOINE CONTRE LES VIBRIONS

(Avec les planches IX, X et XI)

par le Professeur G. SANARELLI

Directeur de l'Institut d'Hygiène de l'Université de Rome.

CHAPITRE I

ÉTAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES

1. — Opinions anciennes et récentes sur la pathogénie du choléra.

Les connaissances actuelles sont basées sur l'interprétation de très nombreuses expériences poursuivies presque exclusivement chez les cobayes, retenus jusqu'ici comme les animaux qui conviennent le mieux à l'étude expérimentale du choléra.

Les premières douze années après la découverte du vibrion cholérique marquent la période la plus productive de ces recherches; les contributions scientifiques les plus importantes datent de 1892 à 1896.

Depuis lors, les études sur le choléra n'ont pas sensiblement progressé, soit qu'on ait considéré déjà résolu le problème si

complexe de la pathogénie de cette maladie, ou qu'on se soit arrêté devant les difficultés de la technique expérimentale, en les jugeant insurmontables.

Aucun, cependant, des résultats obtenus ne nous donne une explication satisfaisante du processus physio-pathologique du choléra et, en bien des points, ces résultats restent obscurs ou nous apparaissent contradictoires.

Aussi l'opinion aujourd'hui dominante sur ce sujet demeure encore celle qui vint à la pensée des médecins anglais qui assistèrent à l'épidémie de 1817 aux Indes.

Cette opinion a même survécu à la découverte de l'origine microbienne du choléra, faite soixante-six ans après par R. Koch : « L'homme engloutit le germe, celui-ci, après avoir traversé l'estomac, arrive à l'intestin, là il se multiplie et élabore son poison, qui se reverse ensuite dans la circulation à la suite de son absorption par les parois intestinales ».

On peut affirmer que cette doctrine pathogénique a reçu un consentement unanime.

Les vibrions cholériques, ainsi que R. Koch (1) l'a nombre de fois affirmé, fabriquent dans l'intestin un poison très puissant, qui est absorbé par l'organisme où il détermine tous ces graves et caractéristiques symptômes qui constituent le tableau clinique du choléra asiatique.

En l'année 1893, G. Gaffky (2), dans une relation sur le choléra au Congrès de Médecine interne de Wiesbaden, confirmait que les symptômes du choléra sont produits par un empoisonnement dû aux vibrions qui se sont développés dans le tube digestif.

R. Pfeiffer a également toujours insisté sur cette même conception : « la vie anaérobie — il a écrit en 1892 — développe plus abondamment les vibrions dans l'intestin, en donnant origine à de plus fortes quantités de substances toxiques » (3); et plus tard ce même auteur ajoute : « les cholériques ne

(1) Vortrag über die Cholera. *Fortschritte der Medizin*, 1884, Beil., 1^{er} septembre, p. 151-152; Konferenz zur Erörterung der Cholerafrage. *Deutsche med. Woch.*, 1885, n° 32, p. 9; etc.

(2) Zwölfter Congress für innere Medizin, Wiesbaden, 12-15 avril 1893, *Deutsche med. Woch.*, 1893, p. 379.

(3) Untersuchungen über das Choleragift. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1892, vol. 11, p. 411.

meurent pas à la suite de l'invasion de l'organisme par les bactéries vivantes, mais par la résorption des produits toxiques du bacille virgule, au travers des parois intestinales » (1).

D'après Pfeiffer, les vibrions, une fois arrivés dans l'intestin en petite quantité, « s'y multiplient surtout au voisinage immédiat de la muqueuse qui leur fournit, par diffusion, l'oxygène dont ils ont besoin pour le développement » (2).

Plus tard, Paltauf (3) reprend cette même conception : « Les symptômes du choléra, écrit-il, sont déterminés par les toxines que les vibrions fabriquent dans l'intestin; il n'y a pas de septicémie. La maladie consiste essentiellement en une intoxication. Les différents aspects cliniques de la maladie s'expliquent par la résistance variable, d'un cas à l'autre, que l'épithélium intestinal oppose à cette action toxique.

E. Metchnikoff, dont les profondes études sur le choléra ont apporté une si large contribution de faits à nos connaissances sur cette maladie, partage entièrement cette même manière de voir (4) ».

« La toxine cholérique, élaborée dans l'intestion, altère la muqueuse et produit la desquamation de l'épithélium..... Il s'agit donc d'une intoxication consécutive à l'infection du tube digestif par le vibron de Koch ».

Un autre savant éminent, J. Bordet (5), s'est occupé beaucoup également de cette étude; dans une de ses dernières publications sur l'immunité anticholérique, il résume ainsi la conception pathogénique du choléra chez l'homme : dans le choléra humain, le vibron n'est pas un parasite des tissus. Il n'envahit pas l'organisme, il ne s'y répand que rarement, au moment de la mort; son habitation, c'est l'intestin, son milieu de culture, la transsudation intestinale ».

L'un des plus autorisés représentants de l'Ecole de Berlin, C. Fränkel (6), à son tour, en exposant vers cette même époque

(1) Studien zur Choleraätiologie. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1894, vol. 16, p. 270.

(2) *Ibidem*, p. 286.

(3) Etiologie et prophylaxie du choléra, analysé in *Bulletin de l'office int. d'Hygiène*, 1916, p. 176.

(4) Recherches sur le choléra et les vibrions (quatrième mémoire). *Ces Annales*, 1894, p. 565.

(5) Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. *Ces Annales*, 1895, p. 502.

(6) Bemerkungen zur Cholerafrage. *Hygienische Rundschau*, 1894, vol 4, p. 586.

les notions dominantes sur la physio-pathologie du choléra, écrivait : « En vérité, actuellement, nous ne connaissons, à l'égard de ces processus morbides, rien de plus que ce qui a été affirmé dans la communication fondamentale de R. Koch, à savoir que, « il se produit dans l'intestin un développement « très intense des microbes qui y ont pénétré, avec une production de substances toxiques, lesquelles exercent une action générale sur l'organisme ».

L'opinion générale, qui domine encore aujourd'hui, est que cette conception pathogénique si simple trouve son irréfutable démonstration dans les classiques expériences chez les cobayes de R. Koch (1), datant de 1885.

R. Koch, comme on sait, en supposant que l'acidité du suc gastrique pouvait empêcher le germe cholérique d'atteindre vivant l'intestin grêle, avant d'introduire les vibrions dans l'estomac du cobaye, au moyen d'une petite sonde, en alcalinisait le contenu avec 5 cent. cubes d'une solution de bicarbonate de soude à 5 p. 100. De plus, en réfléchissant que la paralysie de la couche musculaire de la paroi intestinale et la suppression des mouvements péristaltiques, permettent aux vibrions qui s'y trouvaient, de se développer abondamment et développer leur action pathogénique (2), Koch faisait suivre l'injection stomacale de bicarbonate et de vibrions d'une injection péritonéale de 1 cent. cube de teinture d'opium pour 200 grammes de poids de l'animal.

Ainsi traités, les cobayes meurent effectivement dans les vingt-quatre heures, en présentant à l'autopsie un tableau intestinal que l'on a pu considérer identique à celui du choléra humain.

Pfeiffer et Wassermann (3), en effet, assuraient encore en 1893 que « le choléra de l'homme est un processus analogue à celui qui se reproduit dans les cobayes seulement par la méthode de Koch ».

Cependant, les expériences postérieures de Cantacuzène (4)

(1) Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage. *Berliner klin. Woch.*, 1885, n° 37.

(2) PEIFFER, Choleraätiologie, *loc. cit.*, p. 276.

(3) Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität, *Zeitschr. f. Hygiene*, 1893, vol. 14, p. 60.

(4) *Recherches sur le mode de destruction du vibron cholérique dans l'organisme*, p. 115 et suiv., Paris, 1894, Steinheil, éditeur.

montrent que ce supposé choléra expérimental chez le cobaye n'est qu'une infection générale banale, favorisée par la narcose opiacée.

En effet, sous l'action de la teinture d'opium qui paralyse les parois intestinales, le liquide alcalin chargé de vibrions introduit dans l'estomac, au lieu d'être poussé énergiquement vers le cæcum, comme il arrive chez l'animal non narcotisé, reste stagnant dans l'estomac, dans le jéjunum et l'iléon, donnant ainsi la possibilité aux vibrions de s'y multiplier abondamment. Concurrément, les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale, déjà affaiblies par l'opium, dégénèrent et meurent. Les vibrions traversent alors le revêtement épithélial altéré, se multiplient dans l'épanchement sous-épithélial et pénètrent tout de suite dans les lymphatiques et le péritoine. Paralysés par la narcose, les leucocytes ne sortent pas des vaisseaux et n'opposent aucun obstacle à l'invasion des vibrions. Ces derniers se répandent alors rapidement dans la cavité séreuse, dans le sang et, ainsi, dans tous les organes.

En effet, l'examen bactériologique à l'autopsie des cobayes morts, à la suite de ce soi-disant choléra expérimental de Koch, reproduit toujours le tableau d'une infection générale.

Même les cobayes bien vaccinés contre les vibrions résistent à cette septicémie favorisée par l'opium.

D'autre part, les expériences [de Sobernheim (1)] ont démontré que les cobayes préparés par la méthode de Koch meurent même s'ils reçoivent, au lieu de vibrions vivants, la même dose des vibrions tués. Ce qui fait penser qu'en ce cas la résorption ou l'action de la toxine dépend plutôt du bicarbonate de soude et de l'opium.

Bref, il est désormais évident que le soi-disant choléra expérimental de Koch n'a rien de commun avec le tableau du choléra humain.

Pfeiffer lui-même (2) le reconnaît implicitement en affirmant qu'il faut, pour reproduire chez les animaux un processus cholérique correspondant à celui de l'homme, que « les bacilles

(1) Experimentelle Untersuchungen über Choleragift und Cholerascchutz. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1893, vol. 14, p. 495.

(2) *Loc. cit.* (Choleraätiologie), p. 270.

restent localisés tout en provoquant un empoisonnement général, capable d'amener la mort ».

D'où il s'ensuit que la méthode classique de Koch est dépourvue de toute valeur expérimentale.

Il faut ajouter que jusqu'ici demeurent également infructueuses les nombreuses et invraisemblables tentatives faites dans le but de reproduire chez les animaux adultes, *per os*, le choléra humain.

Les sensationnelles expériences sur l'homme, non plus, réalisées avec des résultats inconstants et parfois contradictoires, ne résolvent pas la question.

Aussi, pour l'étude physio-pathologique du choléra s'est-on depuis longtemps déjà, adressé à la maladie que l'on obtient chez les cobayes par une injection péritonéale de vibrions et qui a été regardée jusqu'ici comme une péritonite cholérique spécifique.

L'injection de vibrions cholériques dans le péritoine du cobaye a été étudiée la première fois, en 1887, par F. Hueppe (1); et R. Koch lui-même (2), dix ans après la découverte du bacille virgule, déclarait encore que la « la péritonite cholérique » est une manifestation morbide très caractéristique et une ressource diagnostique bien précieuse pour s'assurer de la spécificité des vibrions cholériques.

On peut affirmer que la presque totalité des recherches expérimentales poursuivies depuis trente ans sur le choléra asiatique se sont attardées à reconnaître la signification spécifique de cette péritonite vibrionienne du cobaye. Très peu de ces travaux, cependant, les plus notoires particulièrement, sont exempts d'objections de différentes sortes.

En effet, l'évolution de cette péritonite vibrionienne n'a jamais été bien claire. La manière de se comporter des vibrions injectés dans la cavité péritonéale du cobaye a paru toujours très peu compréhensible et, en certains cas, presque paradoxale.

Dans l'impossibilité de résumer même succinctement un aussi grand nombre de contributions expérimentales, nous

(1) Ueber Fortschritte in der Kenntniss der Ursachen der Cholera. *Berliner klin. Woch.*, 28 fév. 1897, p. 137.

(2) Ueber den augenblicklichen Stand der bakteriologischen Choleradiagnose. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1893, vol. 44, p. 349.

nous bornerons à signaler seulement celles qui, par leur importance ou par le crédit dont jouissent les auteurs, méritent de retenir davantage l'attention.

2. — Tableau anatomique et bactériologique de la péritonite vibrionienne du cobaye.

En ce qui concerne la simple et méthodique observation des faits, les résultats expérimentaux des différents auteurs ne présentent pas, en réalité, de contrastes fondamentaux.

En somme, l'injection péritonéale des vibrions chez des cobayes de même poids provoque des manifestations morbides de différente intensité, selon la dose injectée. Si la dose employée est très faible, l'animal n'accuse qu'une simple et légère élévation de température. Si la dose est un peu plus forte, à l'élévation thermique succède une hypothermie marquée et prolongée, qui peut atteindre 34°, accompagnée de sensibilité abdominale, faiblesse musculaire et dépression générale plus ou moins prolongée. Au bout de vingt-quatre heures, l'animal redevient normal.

Au contraire, lorsque la dose arrive à provoquer la mort — cette dose minima mortelle, on le sait, varie selon les souches des vibrions — les premiers symptômes de la maladie apparaissent après deux heures environ. L'animal perd sa vivacité habituelle, devient somnolent et commence à se refroidir.

La baisse de la température est, parfois, très rapide et marche de pair avec l'accentuation de la prostration générale et avec l'apparition du réflexe abdominal, des contractions fibrillaires caractéristiques des muscles, de la parésie du train postérieur, etc. En général, la mort se produit au bout de douze à seize heures, et davantage. Il n'est pas rare de voir de cobayes accusant une température rectale de 29°-30°, vivre jusqu'à vingt-quatre ou vingt-six heures.

Lorsque la dose des vibrions injectés est massive, l'animal meurt même en huit à dix heures, et présente, à peu près mais plus rapidement, les mêmes symptômes généraux et locaux.

Pourtant, dans ce cas, l'aspect des lésions à l'autopsie n'est pas différent de celui que l'on obtient en injectant dans le

péritoine du cobaye les microbes les plus différents, tels que le *B. typhique*, le *B. prodigiosus*, le *Proteus vulgaris*, le *B. coli*, etc.

Les animaux présentent les signes d'une violente péritonite avec une très forte congestion de tous les viscères. L'exsudat péritonéal, très abondant, apparaît comme une culture pure de vibrions et ces vibrions se multiplient également en abondance dans le sang et dans tous les organes.

En tout cela, il n'y a pas eu de contestation et il ne pouvait pas en avoir, attendu la clarté et l'évidence des faits.

Toutes les divergences se sont, au contraire, concentrées et restent encore telles, à l'égard de l'interprétation du tableau anatomique et bactériologique des cobayes qui meurent à la suite d'une injection péritonéale d'une dose de vibrions qui ne dépasse pas la dose minima mortelle.

Dans ce cas, les lésions apparaissent insignifiantes et souvent même l'exsudat manque.

Mais, ce qui est plus important, cet exsudat renferme très peu de vibrions, et souvent même il est complètement stérile. L'examen microscopique est presque toujours négatif; par de largesensemencements on arrive seulement à déceler la présence de quelques vibrions, si rares d'ailleurs que l'injection péritonéale de cet exsudat à un autre cobaye demeure sans effet. Ce qui empêche de réaliser pour les vibrions cholériques le renforcement de la virulence, que l'on pratique avec tous les microbes pathogènes en général, par le passage en série à travers le péritoine, d'un cobaye à un autre (1).

Lesensemencements du sang de la circulation générale et de différents organes donnent lieu à de très rares cultures ou restent négatifs.

Ainsi le fait que, dans ces cas, les vibrions injectés dans le péritoine, loin de se multiplier, disparaissent plus ou moins complètement, a porté les savants à rechercher la raison de cette disparition et partant les causes occultes de la mort du cobaye. Très nombreux ont été les efforts qu'ils ont tenté pour éclaircir ce point et pénétrer plus avant la pathogénie du choléra.

Selon l'école de Koch, les vibrions injectés dans le péritoine

(1) GRUBER und WIENER, Ueber die intraperitoneale Cholerainfektion der Meerschweine. *Arch. f. Hygiene*, 1892, vol. 15, p. 241.

du cobaye seraient tués et ensuite désagrégés par la sérosité péritonéale. L'endotoxine, mise ainsi en liberté par les corps microbiens désagrégés, provoquerait la mort par l'empoisonnement de l'organisme. Les travaux de R. Pfeiffer (1), de Wassermann (2), de Pfeiffer et Wassermann (3), de Kolle (4), etc., d'Issaëff (5), publiés de 1892 à 1894, ainsi que les recherches d'autres auteurs, de Klemperer (6), de Kraus et Rufs (7), etc., parus successivement en Allemagne, n'ont eu d'autre objet que développer toujours davantage cette doctrine, répondant entièrement aux vues fondamentales du Maître.

R. Pfeiffer a écrit, en effet, que « le tableau morbide produit en infectant les cobayes *per os*, selon le procédé de Koch, est absolument identique au tableau toxique déterminé par l'injection péritonéale (8). »

Ces travaux avaient probablement un autre mobile encore, à savoir, combattre les tendances pathogéniques de l'école de Vienne. Celle-ci en effet, à l'égard du choléra, penchait vers les anciennes conceptions épidémiologiques de l'ettenkofer, en complet contraste, on le sait, avec la doctrine infectieuse de l'école de Berlin.

Gruber et Wiener (9), dans le but principal de réfuter les recherches citées plus haut de Pfeiffer, avaient publié, en 1892, un travail très documenté, où ils s'efforcèrent de démontrer que la péritonite des cobayes ne devait pas être envisagée comme une intoxication, mais comme une infection.

Ces auteurs mirent en doute jusqu'à l'existence d'une toxine quelconque spécifique du choléra. D'après l'école de

(1) Untersuchungen über das Choleragift. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1892, vol. 11, p. 393; Studien zur Choleraätiologie. *Ibidem*, 1893, vol. 16, p. 268.

(2) Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1893, vol. 14, p. 35.

(3) Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1893, vol. 14, p. 46.

(4) Beiträge zu den experimentellen Cholera Studien an Meerschweinchen. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1894, vol. 16, p. 329.

(5) Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1894, vol. 16, p. 287.

(6) Untersuchungen über Infektion und Immunität bei der asiatischen Cholera. *Zeitschr. f. klin. Mediz.*, 1894, vol. 25, p. 449.

(7) Ueber Toxine und Antitoxine des Cholera vibrio. *Centr. f. Bakt. u. Paras.*, 1901, vol. 45, fasc. 3.

(8) *Loc. cit.* (Choleraätiologie), p. 275.

(9) *Loc. cit.*, p. 243.

Vienne, le processus morbide provoqué chez le cobaye n'est qu'une banale infection générale. La constatation fréquente d'abondantes quantités de vibrions, répandus non seulement dans les exsudats, mais dans le sang et les organes, peut paraître favorable à ce point de vue.

Gruber et Wiener, cependant, poussèrent trop loin les déductions pathogéniques tirées de leurs travaux expérimentaux.

Ainsi, de l'impossibilité que nous avons signalée plus haut, de transmettre d'un cobaye à l'autre, l'infection vibrionienne péritonéale, ces auteurs prétendirent que les vibrions cholériques de Koch n'ont pas de tendance au parasitisme et que, conséquemment, le choléra de l'homme exige, comme condition indispensable à sa propagation, un cycle de développement en dehors de l'organisme, dans un substratum mort, avec un abondant accès d'air. Seulement, dans ces conditions, les vibrions reprendraient l'aptitude à vivre comme parasite et à infecter.

Selon Gruber et Wiener, en étendant à l'homme les constatations et les raisonnements faits sur le cobaye et à son égard, le choléra devrait être considéré comme une maladie miasmatico-contagieuse, où les germes morbigènes, éliminés par les malades, avant de pouvoir contagionner d'autres hommes, devraient passer par le milieu ambiant. Ainsi seulement la maladie se maintiendrait et pourrait continuer à contagionner et à se répandre (1).

Au sujet de ce point précis, à savoir si la péritonite cholérique du cobaye doit être regardée comme une infection ou comme une intoxication, Pfeiffer et Wassermann (2) purent aisément démontrer, peu à près la communication de Gruber et Wiener, que la septicémie vibrionienne se produit seulement lorsqu'on injecte dans le péritoine des doses massives de vibrions.

Dans ces conditions, d'après Pfeiffer et Wassermann, les agents antibactériens normaux de l'organisme ne suffiraient plus à empêcher le développement ou à désagréger les vibrions injectés dans le péritoine. Ceux-ci, alors, s'y multiplieraient, à leur avis, produisant une infection générale.

(1) *Ibidem*, p. 288.

(2) *Loc. cit.*, p. 47.

Cependant les conclusions de Pfeiffer et de Wassermann, à l'égard des causes de l'impossibilité d'infecter et de tuer les cobayes en série, ne firent que confirmer à nouveau l'idée de l'intervention des pouvoirs vibrionocides et vibriolytiques de la sérosité péritonéale.

Un autre important travail de Sobernheim (1), exécuté dans le laboratoire de Fränkel de Marbourg, parut vers cette dernière époque. Sobernheim semble d'accord avec Pfeiffer. Il pense que le poison cholérique est lié au corps microbien et que l'intoxication qui s'ensuit est provoquée par la désagrégation des vibrions dans l'organisme atteint. Il fait remarquer, cependant, que pour tuer les cobayes avec des vibrions morts, il en faut neuf fois plus que de vibrions vivants. (2), ce qui, d'après lui, ne s'explique pas avec l'idée d'une pure et simple intoxication. Il est ainsi conduit à attribuer un rôle particulier aux vibrions vivants. En premier lieu, il se produirait une multiplication des vibrions; seulement plus tard, s'établirait l'intoxication produite par leur désagrégation. La soi-disant péritonite cholérique ne serait, de la sorte, ni une simple intoxication, mais un processus mixte : une toxi-infection.

Pfeiffer (3) avait déjà admis la possibilité d'une multiplication des vibrions, se produisant aussitôt après leur introduction dans la cavité péritonéale. Il avait trouvé seulement que pour tuer le cobaye avec les vibrions morts il suffisait d'injecter trois fois la dose minima mortelle de vibrions vivants (4).

Pfeiffer a, en effet, soutenu à plusieurs reprises que les vibrions injectés dans la cavité péritonéale, même en petites doses, s'y multiplient pendant un certain temps, c'est-à-dire jusqu'à ce que le sérum transsudé, en arrête le développement et les tue (5).

« Les vibrions, au début, se multiplient — Pfeiffer et Wassermann l'affirment à leur tour — mais sur ces entrefaites l'organisme exalte ses pouvoirs antibactériens normaux et jugule, à la fin, l'infection (6) ».

(1) *Ibidem*, p. 490.

(2) *Ibidem*, p. 491.

(3) *Loc. cit.* (Choleraätiologie), p. 270.

(4) *Loc. cit.* (Choleragift), p. 402.

(5) *Ibidem*, p. 400, et *loc. cit.* (Choleraätiologie), p. 270-272.

(6) *Loc. cit.* p. 36.

Sur ce point, les premiers dissentiments commencent. Wassermann (1), dans le travail publié sans la collaboration de Pfeiffer, affirme que les animaux normaux, vis-à-vis de petites doses de vibrions ($1/8$ d'anse), sont parfaitement capables d'exercer une action bactéricide bien nette. En atteignant ou dépassant seulement une dose plus élevée ($1/2$ à 1 anse), le pouvoir bactéricide normal n'arrive plus à empêcher le développement des vibrions, qui parviennent alors, dans ce cas, à se multiplier.

Même admise la préexistence ou la rapide apparition de ces substances bactéricides et bactériolytiques chez les cobayes neufs, il resterait à chercher pourquoi pour tuer un cobaye avec des vibrions morts il faut une dose plusieurs fois plus forte qu'avec des vibrions vivants.

S'il est admis en effet que la dose minima mortelle de vibrions vivants n'agisse que par l'intoxication immédiate provoquée à la suite de la dissociation de leurs corps dans les humeurs de l'organisme, et s'il est admis comme démontré (2) que les vibrions préalablement tués par simple dessiccation à 37° ne subissent pas de diminution sensible de toxicité, la dose mortelle d'une culture vivante ne devrait pas être très différente de la dose mortelle de culture morte.

Cantacuzène (3), à son tour, a trouvé que les vibrions de Massaoua tuent le cobaye par la voie sous-cutanée à la dose de $1/8$ de culture et par la voie péritonéale seulement à la dose de $1/40$ de la même culture.

Les mêmes remarques peuvent être faites et avec encore plus de raison, à l'égard des cobayes vaccinés et des cobayes neufs qui reçoivent dans le péritoine des mélanges de vibrions vivants et de sérum anticholérique.

Une éventuelle intervention phagocytaire ne constituerait guère qu'une manifestation secondaire (4) ou simplement auxiliaire (5), il serait donc logique de conclure que, pour obtenir la mort des cobayes vaccinés ou traités par du sérum anticholérique, il serait indifférent d'employer, aux mêmes doses, des cultures vivantes ou des cultures mortes.

(1) SOBERNHEIM. *Loc. cit.*, p. 490; PFEIFFER. *Loc. cit.* (Choleragift), p. 405.

(2) *Loc. cit.*, p. 67.

(3) *Loc. cit.*, p. 55; ISSAEFF. *Loc. cit.*, p. 291.

(4) *Ibidem*, p. 59.

(5) ISSAEFF. *Loc. cit.*, p. 325.

Ce qui n'est pas.

Les cobayes vaccinés ou traités par un mélange de vibrions et de sérum préventif devraient au contraire succomber à la péritonite cholérique dans un laps de temps plus court que des cobayes neufs, parce que l'action bactériolytique, beaucoup plus énergique, de la sérosité péritonéale des cobayes immunisés devrait faciliter l'absorption et en rendre plus rapide l'action toxique des protéines spécifiques dissoutes.

Les expériences de Issaef, rappelées plus haut, ont, en effet, démontré que la dose minima de vibrions vivants, nécessaire pour tuer un cobaye vacciné, dépasse plus de quarante fois la dose minime nécessaire pour tuer un cobaye neuf (1).

Friedberger (2) a prétendu concilier ces frappantes contradictions, en disant que si les cobayes vaccinés tolèrent des doses plusieurs fois plus fortes que la dose minima mortelle, c'est parce qu'ils dissolvent les vibrions. Mais s'il en était ainsi les cobayes vaccinés devraient se montrer plus sensibles, et non pas plus résistants aux injections péritonéales de vibrions cholériques.

Si nous cherchons à pénétrer davantage le problème compliqué de l'immunité anticholérique, les résultats les plus inattendus signalés par différents auteurs rendent encore plus ardue toute conception acceptable de la pathogénie de cette maladie.

C'est précisément autour du choléra que pendant beaucoup d'années, s'est déroulée la lutte entre la doctrine phagocytaire et la théorie humorale de l'immunité.

Pfeiffer, par exemple, affirme d'abord que « l'immunité cholérique est liée à des modifications spécifiques de tout l'organisme, c'est-à-dire à des modifications du sang produites par la vaccination (3) » et, tout de suite après, il trouve « que les cobayes, à un moment où l'action protectrice de leur sérum a déjà disparu, continuaient à être encore immunisés contre le virus cholérique (4) ».

D'autre part, on a déjà vu plus haut que Issaef constate toujours vingt-quatre heures après une injection de vaccin, c'est-

(1) *Ibidem.*, p. 290.

(2) Die bakteriziden Sera, in KOLLE und WASSERMANN. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, 2^e édit. Iena, 1913, vol. 2, p. 313.

(3) *Loc. cit.* (Choleraätiologie), p. 283.

(4) *Ibidem.*, p. 284.

à-dire alors que la résistance de l'animal est à l'apogée, que le sang n'accuse aucun pouvoir vibrionicide (1).

On serait conduit de la sorte, non à confirmer, mais à nier au contraire, que l'immunité cholérique consiste en un changement spécifique du sang. Et cela viendrait à l'appui de la thèse de Metchnikoff, à savoir que dans le choléra, la guérison peut se réaliser sans que le sang ait acquis des propriétés préventives (2). Cet auteur avait, en effet, déjà démontré depuis quelque temps, que le sérum des convalescents de choléra n'est pas plus protecteur que le sérum de personnes saines; que le sang peut être préventif sans que l'organisme soit réfractaire et, que, enfin, il n'existe pas chez l'homme aucun rapport entre le pouvoir préventif du sang et l'immunité anticholérique (3).

On voit que les vibrions injectés dans le péritoine des cobayes vaccinés ou dans le péritoine de cobayes neufs, conjointement à une petite quantité de sérum anticholérique, se transforment rapidement en des granules que l'on perd ensuite de vue.

L'auteur de cette découverte, R. Pfeiffer (4) dit que les granulations se dissolvent et il attribue ce phénomène, qui porte aujourd'hui son nom, à une sécrétion bactéricide et bactériolytique due particulièrement aux éléments fixes du péritoine, c'est-à-dire aux cellules endothéliales. Il a, en effet, constaté que cette disparition des vibrions déjà transformés en granulations s'effectue dans la sérosité péritonéale, malgré l'absence presque complète de leucocytes.

Mais les recherches postérieures de Metchnikoff (5) de Bordet (6), de Gengou (7), de Levaditi (8), de Bail (9), etc.

(1) *Loc. cit.*, p. 317.

(2) Recherches sur le choléra et les vibrions, *deuxième mémoire*. Ces *Annales*, 1893, p. 587.

(3) Recherches sur le choléra et les vibrions, *premier mémoire*. *Ibidem*, p. 420.

(4) Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über specifisch baktericide Prozesse. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1894, vol. 18, p. 1.

(5) Sur la destruction extracellulaire des bactéries dans l'organisme. Ces *Annales*, 1895, p. 439.

(6) Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. Ces *Annales*, 1895, p. 462.

(7) Contribution à l'étude de l'origine de l'alexine des sérums normaux, II^e partie. Ces *Annales*, 1901, p. 232.

(8) Sur l'état de la cytase dans le plasma des animaux normaux et des organismes vaccinés contre le vibron cholérique. Ces *Annales*, 1901, p. 894.

(9) Untersuchungen über Typhus und Choleraimmunität. *Arch. f. Hygiene*, 1905, vol. 52, p. 272.

ont démontré que l'observation directe ne confirme pas cette manière de voir. Bordet (1), particulièrement, a montré que les granulations demeurent très longtemps intactes dans de la sérosité observée en goutte pendante.

Tout cela ne va point d'accord avec leur prompt disparition dans la lymphe péritonéale soutenue par Pfeiffer, et confirmée plus tard par Moxter (2).

Par conséquence, les causes de leur rapide disparition dans le péritoine restent encore très énigmatiques. Toute l'abondante littérature sur la péritonite cholérique est pleine de ces incertitudes, de ces obscurités, sans compter les innombrables contradictions.

3. — Vibrions cholériques et muqueuses intestinales.

Même le choléra expérimental des cobayes, obtenu par la méthode classique de Koch, n'échappe pas à de sérieuses objections.

Contrairement aux précédentes affirmations de Brieger, Kitasato et Wassermann (3), de Klemperer (4), etc., Pfeiffer et Wassermann ont démontré que les cobayes vaccinés ou traités par du sérum anticholérique ne sont pas plus résistants que des cobayes neufs à l'action des vibrions introduits *per os*, selon la méthode de Koch (5).

Sobernheim, également, a obtenu à cet égard des résultats douteux. Cet auteur a vu que des doses de sérum même 3.600 fois supérieures à celles suffisantes à protéger les cobayes contre l'infection péritonéale, n'arrivent pas à protéger ces mêmes animaux contre l'infection stomacale (6).

Pfeiffer et Wassermann expliquent ces faits inattendus en soutenant que dans l'infection par la voie digestive les vibrions se trouvant dans la lumière du tube digestif, éloignés des tissus

(1) *Loc. cit.*, p. 503.

(2) Die Beziehung der Leucocyten zu den bacterienauflösenden Stoffen tierische Säfte. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1909, n° 42, p. 687.

(3) Ueber Immunität und Giftfertigung. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1892, vol. 12, p. 163.

(4) Untersuchungen über künstlichen Impfschutz gegen Choleraintoxication. *Berlin. klin. Wochens.*, 1892, nos 43-44.

(5) *Loc. cit.*, p. 62.

(6) *Loc. cit.*, p. 500.

vivants ne peuvent pas être influencés par l'action des anticorps (1).

Mais peu après Pfeiffer lui-même, bien qu'il reconnaisse que les vibrions « peuvent se rencontrer même en très grand nombre, presque en culture pure, dans la lumière intestinale, sans donner lieu à aucune manifestation du *stadium algidum* » (2), affirme que pour produire l'algidité cholérique, les vibrions doivent venir en contact immédiat avec les tissus, c'est-à-dire avec les parois intestinales, après en avoir détruit la couche épithéliale protectrice (3).

Semblable destruction préliminaire de l'épithélium intestinal serait même, d'après Pfeiffer (4), une condition *sine qua non* pour le développement de l'intoxication cholérique chez l'homme. Klemperer (5) aussi pense qu'à la destruction de l'épithélium, provoquée par une hypothétique toxine soluble, thermolabile et spécifique, ferait suite l'intoxication causée secondairement par la résorption de la protéine vibrionique.

Mais, surtout, personne n'a jamais dit de quelle façon ces substances toxiques renfermées dans le corps des vibrions, et qui sont presque insolubles dans les milieux de culture (6), peuvent se dissoudre si facilement dans la lumière intestinale. De plus, ni Pfeiffer, ni aucun auteur n'explique comment une desquamation épithéliale quelconque peut se produire, alors que Pfeiffer lui-même fait remarquer que « des quantités prodigieuses » de vibrions peuvent rester en contact avec de l'épithélium intestinal sain sans l'altérer.

Quelques expériences exécutées par Burgers (7), dans le laboratoire de Kruse, à Königsberg, ont en effet montré que l'intestin des lapins et des cobayes peut tolérer sans danger la présence même de doses énormes de vibrions, vivants ou morts, jusqu'à 200 cultures.

Pfeiffer, néanmoins, fait remarquer que les causes de cette extraordinaire résistance de l'épithélium intestinal « sont

(1) *Loc. cit.*, p. 62.

(2) *Loc. cit.* (Choleraätiologie), p. 277.

(3) *Ibidem*, p. 276.

(4) *Ibidem*, p. 276.

(5) Untersuchungen über Infektion und Immunität, etc., *loc. cit.*, p. 449.

(6) PFEIFFER und WASERMANN. *Loc. cit.*, p. 50.

(7) W. KRUSE. *Allgemeine Microbiologie*. Leipzig, 1910, p. 931.

encore enveloppées de la plus profonde obscurité (1) », Pfeiffer, d'ailleurs, en d'accord avec Wassermann (2), avait déjà invoqué l'intervention de ces facteurs énigmatiques dans l'obscur phénomène de l'immunité anticholérique et dans les causes de la mort des vibrions dans la cavité péritonéale du cobaye.

Pourtant, d'expériences précises de Denys et Sluys (3), il résulterait que la muqueuse intestinale saine des animaux n'absorbe point du tout la toxine cholérique et supporte même son contact sans subir aucune altération.

Sur ce point, Pfeiffer invoque l'existence de deux espèces de poisons cholériques, que Gamaleia (4) avait déjà signalée : l'un primaire, très altérable et l'autre, secondaire (protéique), très résistant.

Mais, en même temps, il est forcé de conclure que « malgré les très nombreux travaux récents sur le choléra, le problème concernant la nature du poison cholérique, aussi bien que la connaissance de la nature de l'immunité anticholérique, n'ont fait aucun progrès considérable » (5).

Cependant beaucoup d'autres points non moins obscurs resteraient à être éclaircis, étant même admis hypothétiquement qu'une desquamation épithéliale préliminaire de l'intestin puisse exister, et ayant présent à l'esprit ce que Pfeiffer, d'ailleurs, a toujours soutenu, à savoir que le poison spécifique du choléra n'est pas un produit d'excrétion, mais constitue une partie intégrante du corps bactérien (6) « et que les manifestations toxiques consécutives à l'injection chez le cobaye, de vibrions vivants, sont produites par la résorption du protoplasma microbien lui-même détruit et non d'une substance élaborée activement par les bactéries vivantes (7) ».

En premier lieu, on n'a jamais démontré et il n'y a aucun élément qui permette de le concevoir, la possibilité immédiate

(1) *Loc. cit.* (Choleraätiologie), p. 273.

(2) *Loc. cit.*, p. 59.

(3) Du mécanisme des symptômes gastro-intestinaux dans le choléra asiatique. *La Cellule*, 1894, vol. 10, p. 67.

(4) Recherches expérimentales sur les poisons du choléra. *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol.*, 1892, vol. 4, p. 173.

(5) *Loc. cit.* (Choleraätiologie), p. 280.

(6) *Loc. cit.* (Choleragift), p. 440-441.

(7) *Loc. cit.* (Choleraätiologie), p. 271-272.

d'une imprévue désagrégation des vibrions et d'une résorption de fortes quantités de leurs endotoxines (1).

En second lieu, on ne saurait admettre qu'une partie de la muqueuse déjà dénudée de son revêtement épithélial conserve encore sa capacité d'absorption, particulièrement à l'égard de substances aussi peu diffusibles que les protéines bactériennes.

Personne, en effet, n'ignore qu'une muqueuse altérée et dépourvue de son épithélium, n'est plus apte à l'absorption : elle n'est désormais qu'une surface de forte sécrétion.

De plus en plus engagé dans l'épais maquis de ces situations embrouillées et obscures, Pfeiffer arrive, à la fin, à renoncer à la doctrine de son maître, c'est-à-dire à la conception fondamentale de R. Koch, et suppose que, pour détruire le revêtement intestinal et pour prendre contact avec les tissus sous-jacents, les vibrions — qui se seraient déjà multipliés dans l'intestin à la suite vraisemblablement d'une erreur diététique capable de diminuer la résistance de l'épithélium (2). — peuvent s'insinuer, secondairement, entre les cellules en produisant le *stadium algidum*. Il se vérifierait en somme, dans ce cas, une « infection épithéliale » que Pfeiffer compare à celle de l'influenza. Le vibron agirait sur la muqueuse intestinale comme Pfeiffer suppose que le germe de l'influenza se comporte vis-à-vis de la muqueuse des voies respiratoires, c'est-à-dire en l'envahissant et en donnant lieu à son niveau à l'absorption de toxines spécifiques (3).

D'après cette manière de voir que l'on peut retenir comme la dernière et définitive expression de la pensée de l'école de Koch, partagée d'ailleurs en Allemagne par les auteurs des plus récents et importants traités (4), le choléra humain devrait être envisagé comme une sorte de « grippe intestinale ».

Cependant, rien n'autorise ce rapprochement, d'autant plus que le caractère pathogénique du bacille lui-même de Pfeiffer est très contesté et le problème étiologique de la grippe est encore bien loin d'être éclairci.

(1) *Ibidem*, p. 275.

(2) *Ibidem*, p. 278.

(3) *Ibidem*, p. 277 et 286.

(4) G. JOCHMANN. *Lehrbuch der Infektionskrankheiten*. Berlin, Springer, 1914, p. 499.

Il me semble, donc, que seul C. Fränkel a porté un franc et clair jugement sur l'état de la question en affirmant que « dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons pas nous défendre du doute que l'hécatombe de cobayes et l'énorme dépense d'efforts et d'intelligence, accomplies jusqu'ici, n'aient servi à rien » (1) !

CHAPITRE II

MODE DE GUÉRISON DE LA PÉRITONITE CHOLÉRIQUE DES COBAYES NEUFS

1. — Le seul examen méthodique de la sérosité ne suffit pas à nous renseigner sur les différentes phases du processus péritonéal chez les cobayes.

Dans l'étude expérimentale du choléra le premier pas considérable a été fait seulement lorsque Metchnikoff (2), est parvenu à démontrer que chez les rongeurs nouveau-nés, l'administration de cultures *per os* avec ou sans addition de microbes adjuvants pouvait déterminer la mort de ces animaux, avec la constatation de vibrions et de lésions graves dans le tube digestif.

Cependant, la possibilité de reproduire ces importantes expériences est limitée, on le sait, aux lapins en lactation. Nous y reviendrons plus tard.

Relativement aux cobayes, dont nous nous occupons exclusivement dans ce premier mémoire, les résultats obtenus par Metchnikoff ont été, comme on sait, démonstratifs.

D'après cet auteur, la résistance opposée au choléra intestinal par les cobayes nouveau-nés est due à la présence dans leur intestin d'une flore microbienne antagoniste. La précocité de cette flore particulière aux nouveau-nés de cette espèce serait due à ce que les cobayes prennent des aliments solides (herbes, son, etc.) dès le premier ou le deuxième jour de leur naissance. Cela amènerait tout de suite dans leur tube digestif l'établissement d'une flore permanente (3).

Au début de mes recherches d'orientation sur la pathogénie

(1) *Lac. cit.*, p. 587.

(2) Recherches sur le choléra, etc. *Loc. cit.*, quatrième mémoire, p. 530.

(3) *Ibidem*, p. 568.

du choléra, j'ai essayé à plusieurs reprises de provoquer cette infection chez les cobayes nouveau-nés et j'ai échoué. Je reviendrai dans la suite sur cette difficulté.

Cet insuccès m'amena à poursuivre davantage mon plan de travail par l'étude de la « péritonite cholérique » des cobayes, car, malgré tant de résultats contradictoires et d'innombrables contestations, c'est certainement le processus par lequel l'on a cherché à reproduire et à interpréter la pathogénie du choléra humain.

Je me suis posé d'abord cette question : pourquoi, même lorsque les cobayes meurent à la suite de l'injection péritonéale d'une dose mortelle, le péritoine apparaît-il si souvent très pauvre en vibrions sinon tout à fait stérile ?

Comme on l'a vu plus haut, cette constatation a donné naissance à une foule d'hypothèses et aux plus invraisemblables conceptions pathogéniques du processus cholérique, aussi bien chez les animaux que chez l'homme.

Il est à remarquer pourtant que la plupart des auteurs qui se sont occupés de ce sujet sont partis de la prémisse ou sont arrivés à la conclusion que la mort des cobayes qui ont reçu des doses mortelles de vibrions dans le péritoine est due à un processus localisé au péritoine.

J'ai pensé que, dans l'étude d'un phénomène si complexe, le seul examen de la sérosité péritonéale, pour méthodique qu'il fût, ne suffirait pas à l'éclaircir. Il m'a semblé que dans l'évolution du processus péritonéal des cobayes les recherches devaient porter encore sur des organes tels que le mésentère et l'épiploon, dont la fonction de défense pour le péritoine est un fait bien acquis. L'épiploon particulièrement devait y jouer un rôle prépondérant ; à la suite des travaux de Ranvier, il est désormais considéré comme une glande lymphatique étendue dans la cavité péritonéale.

A l'ouverture de l'abdomen, l'épiploon chez le cobaye passe presque inaperçu : il est ordinairement rétracté et replié sur lui-même au niveau de la grande courbe de l'estomac.

Mais s'il est étendu délicatement sur des verres porte-objets, fixé pendant vingt-quatre heures en alcool absolu et ensuite convenablement coloré, il donne des préparations d'une très grande clarté et d'une très haute valeur démonstrative.

Pour la préparation du mésentère, la technique est la suivante : ouvrant la cavité abdominale, on écarte l'une de l'autre les anses intestinales et on étale et on fixe, avec des épingles sur du liège, la membrane mésentérique qui s'en dégage. Les morceaux de liège en forme d'anneaux doivent avoir environ 2 centimètres de diamètre. On obtient de la sorte comme de petits tambours constituant de petits disques très bien tendus du mésentère, que l'on peut découper ensuite. D'un cobaye de taille moyenne on peut retirer de cinq à six disques.

Les petits tambours sont aussitôt immergés dans de l'alcool absolu. La fixation est achevée au bout de vingt-quatre heures. Les petites membranes découpées sont fixées sur des verres couvre-objets, au moyen du mélange albumine-glycérine ; on les fait sécher pendant quelques heures à l'étuve à 37° et on les colore.

On sait combien est difficile la coloration des vibrions à l'intérieur des tissus. La facilité extrême avec laquelle ils se décolorent et par suite l'impossibilité d'employer les décolorants, a rendu, pour quelque temps, très pénibles ou infructueux nos premiers essais tentés dans le but de rechercher les rapports intimes entre les vibrions et les éléments cellulaires des membranes péritonéales.

J'ai fini par trouver dans le bleu de méthylène polychrome de Unna un colorant de choix pour cette recherche.

La simple immersion des pièces pendant vingt-quatre heures dans le liquide de Unna teint d'une manière parfaite les éléments cellulaires et les vibrions dans l'épiploon et le mésentère, en faisant ressortir les moindres détails et les rapports les plus intimes. Il faut cependant ne chercher nullement à décolorer les pièces ; celles-ci doivent simplement être lavées avec de l'eau, séchées à l'étuve à 37° pendant quelques heures, éclaircies par de l'essence de bergamotte et montées dans le baume du Canada.

Le tissu fondamental ou de soutien de l'épiploon et du mésentère, constitué par des éléments conjonctifs, un réticule très fin et une substance homogène molle et sans structure, reste presque incolore. Les noyaux des cellules endothéliales, de forme vésiculaire et les noyaux ovalaires des cellules fixes, ainsi que les noyaux aplatis, fusiformes, en formes d'étoiles ou

irrégulières, relativement peu abondants, constituant le réseau conjonctif, prennent, au contraire, une légère coloration azur. Les capillaires veineux et artériels sont nettement reconnaissables à leur structure typique, par la disposition de leurs noyaux et par leur calibre uniforme. Les vaisseaux lymphatiques, par leurs bourgeonnements, leurs ampoules terminales, leurs gibbosités et leurs culs-de-sac, aux configurations les plus irrégulières et bizarres, sans structure visible, avec les noyaux des cellules endothéliales, forment à elles seules toute la paroi vasculaire, se détachent également du fond représenté par le tissu fondamental.

L'examen de l'épiploon et du mésentère des cobayes sains, tués par la section du bulbe, ne révèle rien de ce qui a été succinctement rappelé.

On surprend seulement un peu par ici, un peu par là, au hasard, entre les mailles du tissu conjonctif fondamental, quelques cellules lymphatiques migratrices, reconnaissables à l'intensité de leur coloration nucléaire encore plus qu'à leur forme.

Les leucocytes sont également très rares à l'intérieur des lacunes et des vaisseaux lymphatiques.

2. — Évolution du processus péritonéal chez les cobayes qui survivent à la péritonite cholérique (1).

Voyons à présent ce qui se passe et ce que l'on constate dans l'épiploon et le mésentère des cobayes qui reçoivent une dose de vibrions inférieure à la dose minima mortelle. Nous suivrons pas à pas l'évolution du processus péritonéal, en associant à l'examen de ces membranes séreuses celui de l'exsudat et en pratiquant, en outre, lesensemencements simultanés de l'exsudat et du sang circulant.

Le vibron employé dans toutes mes expériences a été isolé pendant l'épidémie cholérique qui éclata en 1915 sur l'Isonzo parmi les troupes italiennes. Ce vibron réunit tous les caractères bien connus du vibron cholérique authentique.

Les ensemencements ont été pratiqués sur les tubes de gélose inclinée.

(1) Voir mes notes préliminaires : Pathogénie du choléra. *C. R. Acad. des Sciences*, 6 novembre 1916 et *La Presse Médicale*, 16 novembre 1916.

Dans un prochain mémoire nous consignerons les résultats relatifs aux inoculations de doses mortelles de vibrions.

COBAYE I, de 270 grammes. — Injection péritonéale de $\frac{1}{3}$ de culture de vibrions de vingt-quatre heures sur gélose. Le cobaye est sacrifié quinze minutes après, par section du bulbe. A l'ouverture de la cavité péritonéale, on remarque que l'épiploon a déjà une couleur rosée et que les anses de l'intestin grêle commencent à être hyperémiées.

Ensemencement sur gélose :

Du péritoine : un voile continu de vibrions.

Du sang : de très nombreuses colonies.

Examen de l'épiploon. — On note, tout de suite, d'épais amas de leucocytes le long des capillaires sanguins et adossés à leurs parois, ressemblant à des grappes de raisin. Il s'agit évidemment de foyers de diapédèse qui apparaissent très précocement et simultanément en beaucoup d'endroits de l'épiploon. Les leucocytes sortent par groupes à travers les pertuis qu'ils se frayent dans les minces parois des capillaires et forment, par-ci, par-là, des amas et des réserves plus ou moins étendus. Ce sont des défenseurs accourus avec une foudroyante rapidité sur un terrain qu'il fallait protéger contre la soudaine menace de l'invasion ennemie. Pourtant, les vibrions qui sont parvenus à ce moment en contact avec l'épiploon ne sont pas encore très nombreux. On en trouve d'isolés ou formant de petits groupes de deux à trois, mais plus rarement. En beaucoup de champs du microscope, on n'en trouve même pas du tout.

Examen du mésentère. — Rien de particulier : pas de réaction leucocytaire et pas de vibrions.

COBAYE II, de 300 grammes. — Injection péritonéale de $\frac{1}{3}$ de culture de vibrions. Sacrifié trente minutes après.

A l'ouverture du péritoine, la lymphe péritonéale est d'une coloration rosée; quelques petits coagulum de sang adhèrent à l'épiploon.

Ensemencements sur gélose :

Du péritoine : voile continu de vibrions.

Du sang : 70 colonies.

Examen de la sérosité péritonéale. — Beaucoup de vibrions; environ 60 par champ de microscope; beaucoup d'hématies, pas de globules blancs.

Examen de l'épiploon. — La diapédèse des globules blancs continue à être impétueuse. Cette diapédèse a certainement favorisé la sortie des hématies que l'on rencontre en très grande abondance dans la cavité péritonéale. Dans la séreuse apparaissent, par-ci, par-là, quelques rares vibrions distribués très irrégulièrement. Mais l'examen des capillaires et des troncs lymphatiques met en lumière un fait nouveau d'une importance toute particulière. Quelques-uns d'entre eux regorgent, sur de longs trajets, de vibrions. Ils donnent l'idée de petits ruisseaux où frétille d'innombrables petits poissons cherchant une issue. En effet, les vibrions ne s'y montrent pas amassés au hasard. Ils apparaissent, au contraire, rangés en formation compacte et régulière, avec leur plus grand diamètre orienté, presque toujours, selon l'axe du petit vaisseau ou de ses culs-de-sac. Cette disposition se maintient régulièrement non seulement dans les capillaires de plus gros calibre, mais aussi bien dans les plus minces ramifications et dans les plus étranges cheminements du réseau lymphatique sous-endothélial.

Limposante concentration des vibrions dans les capillaires lymphatiques de l'épiploon, saisis trente minutes seulement après leur arrivée dans la cavité péritonéale, fait supposer que leur pénétration dans ces capillaires doit avoir débuté presque instantanément. On se rend compte ainsi de l'étonnante abondance des ensemencements opérés avec le sang du cœur, prélevé seulement quinze minutes après l'injection péritonéale. Cela rend compte également de la précocité de la diapédèse des globules blancs, celle-ci étant provoquée par la soudaine, presque foudroyante, irruption des vibrions dans la circulation.

Examen du mésentère. — Pas de réaction cellulaire ; quelques rares vibrions répandus irrégulièrement.

COBAYE III, de 300 grammes. — Injection péritonéale de $\frac{1}{3}$ de culture de vibrions. Sacrifié une heure après.

A l'ouverture de la cavité abdominale, on trouve la lymphe péritonéale de couleur rosée. On remarque des hémorragies punctiformes, au niveau du tissu adipeux de l'épiploon.

Ensemencements sur gélose :

Du péritoine : voile continu de vibrions.

Du sang : innombrables colonies isolées.

Examen de la sérosité péritonéale. — De nombreux vibrions, 50 à 60 par champ de microscope ; quelques hématies ; pas de globules blancs.

Examen de l'épiploon. — Tout l'épiploon est farci de leucocytes polynucléaires et de vibrions. Les leucocytes sont en pleine activité phagocytaire. On en remarque beaucoup gorgés de vibrions plus ou moins déformés ou déjà transformés en boules. Cette transformation granulaire des vibrions est déjà assez répandue. On la constate aussi bien à l'intérieur des leucocytes qu'en dehors. C'est l'attaque foudroyante déclenchée par les polynucléaires aussitôt qu'ils ont franchi les parois des capillaires de l'épiploon contre les vibrions qui semblent se presser de plus en plus sur lui. L'épiploon se révèle désormais comme le principal et le plus précoce champ de bataille, entre les vibrions qui cherchent à pénétrer dans la circulation par les réseaux lymphatiques et les leucocytes qui se portent au-devant d'eux, pour les phagocyter ou les transformer en granulations, incapables de progresser et de nuire. Les capillaires lymphatiques renfermant des vibrions sont, en effet, beaucoup plus rares une heure après que seulement après une demi-heure.

Examen du mésentère. — Le long des capillaires sanguins on voit apparaître les premiers polynucléaires. Mais leur diapédèse est encore très faible. Les vibrions répandus sur le mésentère continuent d'être assez rares.

COBAYE IV, de 300 grammes. — Injection péritonéale de $\frac{1}{3}$ de culture. Sacrifié 1 h. 30 minutes après.

A l'ouverture de l'abdomen, on remarque des hémorragies punctiformes dans l'adiposité de l'épiploon.

Ensemencements sur gélose :

Du péritoine : voile continu de vibrions.

Du sang : innombrables colonies.

Examen de la sérosité péritonéale. — Le nombre des vibrions est encore plus restreint. Par-ci, par-là quelques polynucléaires renfermant des vibrions intacts ou partiellement transformés en granulations. On constate encore quelques granulations libres et de très rares petits groupes de polynu-

cléaires plus ou moins chargés de vibrions et de granulations. Quelques-uns de ces leucocytes apparaissent entourés par beaucoup de vibrions plus ou moins rapprochés de leur périphérie comme s'ils étaient retenus par une substance agglutinante sécrétée par le leucocyte. La réaction phagocytaire commence donc à se déclarer dans la sérosité péritonéale elle-même, bien qu'elle ne soit guère comparable en importance à celle que l'on constate dans l'épiploon.

Examen de l'épiploon. -- La réaction leucocytaire est devenue importante. Toute la membrane est envahie par les polynucléaires en train de phagocyter un nombre extraordinairement grand de vibrions. On en remarque beaucoup qui renferment jusqu'à vingt ou trente vibrions, complètement transformés en granulations. En examinant ces préparations on a le plus bel exemple qu'on ait jamais eu de la lutte victorieuse engagée par l'organisme avec ses éléments migrants contre l'invasion microbienne.

Le rôle des leucocytes dans cette lutte est double : en même temps qu'ils se jettent sur les vibrions pour les englober et les digérer, ils leur barrent le chemin vers l'intérieur du réseau lymphatique et, par conséquent, vers la circulation générale. Et ce double rôle ils l'accomplissent à merveille dans le cas dont nous nous occupons.

Examen du mésentère. -- La réaction leucocytaire est encore insignifiante. La diapédèse des polynucléaires, cependant, se continue en proportion plus importante le long des capillaires sanguins. Néanmoins, les vibrions répandus sur le mésentère ne sont pas encore très nombreux.

Cobaye V, de 250 grammes. -- Injection péritonéale de 1/3 de culture de vibrions. Sacrifié deux heures après.

A l'ouverture de l'abdomen, la sérosité péritonéale est de couleur rosée. De petits coagulums adhérent à l'épiploon.

Ensemencements sur gélose :

Du péritoine : voile continu de vibrions.

Du sang : 4 colonies.

Examen de la sérosité péritonéale. -- Beaucoup de vibrions, beaucoup d'hématies et beaucoup de polynucléaires renfermant des vibrions intacts ou en voie de transformation granulaire. Les vibrions sont souvent groupés en de petits amas.

Examen de l'épiploon. -- La diapédèse des polynucléaires est encore plus impétueuse. Tout le réseau épiploïque est envahi par ces cellules migratrices. Avec elles sortent à travers les endothéliums vasculaires beaucoup d'hématies. Les amas, que les leucocytes forment à proximité des capillaires dont ils sont farcis, sont tellement importants qu'on peut, parfois, les distinguer à l'œil nu. Leur rôle de phagocytes, ils l'ont déjà accompli merveilleusement ; à ce moment, en effet, on ne rencontre, en parcourant plusieurs champs du microscope, que seulement quelques vibrions libres.

A ce même moment, on voit apparaître pour la première fois les gros mononucléaires, les macrophages : ils sont encore très rares, mais ils ont déjà englouti quelques polynucléaires. Les polynucléaires ont accompli victorieusement leur fonction : à cette phase le réseau lymphatique est entièrement débarrassé de microbes, et les ensemencements du sang ne donnent que quelques colonies ou point de vibrions. C'est donc le tour des macrophages de venir balayer ce qui reste sur le champ de bataille.

Examen du mésentère. -- La diapédèse polynucléaire y est en progression. On rencontre de nombreux amas de ces leucocytes autour des capillaires

dont ils sont sortis, mais on ne les voit pas s'avancer plus loin dans le mésentère. Pas de vibrions.

Cobaye VI, de 285 grammes. — Injection péritonéale de $\frac{1}{3}$ de culture de vibrions. Sacrifié trois heures après.

A l'ouverture de l'abdomen, la sérosité péritonéale est toujours de couleur rosée.

Ensemencements :

Du péritoine : voile de vibrions.

Du sang : 56 colonies de vibrions.

Examen de la sérosité péritonéale. — Les polynucléaires sont moins abondants qu'au bout de deux heures. Ils renferment tous des vibrions plus ou moins intacts ou réduits en granulations. La réaction phagocytaire semble en voie de déclin. Les vibrions libres sont très rares.

Examen de l'épiploon. — L'invasion polynucléaire est encore imposante. Les polynucléaires sortent encore à jet continu des capillaires; leur activité phagocytaire est non moins considérable qu'auparavant. Malgré cela on rencontre encore des vibrions et des granulations non phagocytés sur l'épiploon. Évidemment, il y a des vibrions qui échappent aux leucocytes et parviennent dans le réseau lymphatique où la route cependant leur est coupée par d'autres leucocytes.

Examen du mésentère. — La défense phagocytaire est ici encore très peu accusée.

Cobaye VII, de 290 grammes. — Injection péritonéale de $\frac{1}{3}$ de culture de vibrions. Sacrifié six heures après.

L'exsudat péritonéal est abondant et sanguinolent. L'épiploon est fortement injecté et accuse de petites hémorragies punctiformes. Le duodénum est très hyperémié et dilaté. Les anses de l'intestin grêle sont également très hyperémiées.

Ensemencements sur gélose :

Du péritoine : innombrables colonies de vibrions.

Du sang : deux colonies de vibrions.

Examen de la sérosité péritonéale. — Beaucoup d'hématies, quelques polynucléaires et de rares vibrions. Ces vibrions apparaissent isolés, intacts, parfois allongés en forme filamenteuse ou groupés en amas bien développés. Ce qui prouve que lorsque les vibrions arrivent à échapper aux phagocytes, ils peuvent continuer de vivre et de se multiplier dans la lymphe péritonéale.

Examen de l'épiploon. — L'épiploon est encore envahi par une quantité incalculable de polynucléaires presque comme dans le cas précédent. Le processus phagocytaire est encore en pleine activité. Les vibrions et les granulations libres sont extrêmement rares. Les capillaires regorgent de polynucléaires replets de vibrions, mais on n'y aperçoit pas de vibrions libres. Le passage des vibrions dans la circulation générale apparaît donc arrêté, ainsi qu'en témoignent les ensemencements du sang.

Examen du mésentère. — Tout le mésentère est recouvert de polynucléaires, mais on n'y remarque pas de vibrions ni libres ni phagocytés. La réaction phagocytaire y fait défaut.

Cobaye VIII, de 300 grammes. — Injection péritonéale de $\frac{1}{3}$ de culture de vibrions. Sacrifié douze heures après.

On ne rencontre qu'un exsudat peu abondant, trouble, filant, collant. Les

anses intestinales sont très congestionnées. L'intestin grêle, très rouge, est déjà diarrhéique. L'épiploon est couleur rosée.

Ensemencement sur gélose :

Du péritoine : 17 colonies de vibrions.

Du sang : 1 colonie.

Examen de la sérosité péritonéale. — Enorme quantité de polynucléaires formant des amas de 6, 10, 30 à la fois. Ces amas ainsi que les leucocytes isolés sont entourés d'une sorte de halo que la thionine colore distinctement en bleu léger. Les polynucléaires sont à présent vides de granulations et de vibrions et on ne rencontre plus de vibrions libres dans l'exsudat. La disparition des vibrions est désormais complète.

Examen de l'épiploon. — La stratification des polynucléaires sur l'épiploon est complète ; on en voit encore en train de traverser les parois des capillaires, mais on ne voit plus de vibrions libres, ni à l'intérieur, ni à l'extérieur des cellules. Si on décèle encore un polynucléaire renfermant des vibrions, on remarque qu'il est entouré de bien d'autres polynucléaires avec qui il a eu à se disputer la proie. La lutte est déjà disproportionnée. La victoire est désormais assurée pour les phagocytes.

Examen du mésentère. — L'infiltration leucocytaire s'accuse légèrement. On y rencontre quelques polynucléaires renfermant des vibrions réduits à l'état de granulations. Mais on n'y constate plus de vibrions libres ou encore intacts.

CORRAT IX, de 340 grammes. — Injection péritonéale de $\frac{1}{3}$ de culture de vibrions. Sacrifié vingt-quatre heures après.

Exsudat péritonéal peu abondant, dense, trouble, collant. Les anses intestinales sont injectées. L'estomac est un peu réduit de volume, presque vide d'aliments et sa réaction est légèrement acide.

Ensemencements sur gélose :

Du péritoine : 11 colonies de vibrions.

Du sang : 0.

De l'estomac : beaucoup de colonies de vibrions.

Examen de l'exsudat péritonéal. — Les polynucléaires sont encore en très grand nombre, isolés ou réunis en amas plus ou moins grands. On y remarque quelques gros mononucléaires (macrophages), mais on n'arrive à déceler ni vibron ni granulation.

Examen de l'épiploon. — La diffusion des polynucléaires est encore aussi grande que dans le cas précédent. Toute la surface de l'épiploon en est recouverte, particulièrement au niveau des bifurcations des capillaires sanguins. Les phagocytes renfermant encore quelques résidus de sphérules vibrioniennes sont très rares. A leur place, on constate un très grand nombre de grosses cellules à noyau globulaire et à protoplasme granuleux : ce sont les macrophages que nous verrons dans la suite en fonction, au bout de quarante-huit heures.

Examen du mésentère. — L'énorme quantité d'éléments lymphatiques qui recouvre désormais tout le mésentère, l'intense infiltration des polynucléaires portant sur son fin réseau tout entier, la forte réaction vasculaire que l'on constate partout, donnent l'impression d'un très grave processus phlogistique en action, d'une mésentérite. Cependant, on ne rencontre plus ni vibrions ni granulations, soit à l'état libre, soit à l'intérieur des phagocytes.

COBAYE X, de 300 grammes. — Injection péritonéale de $\frac{1}{3}$ de culture de vibrions. Sacrifié après quarante-huit heures.

Le péritoine est presque sec. Le volume de l'exsudat, dense, trouble, visqueux, est à peine appréciable.

Ensemencements sur gélose :

Du péritoine : 0.

Du sang : 0.

Ensemencements en eau peptonée :

Du péritoine ; +.

Du sang : 0.

Examen de l'exsudat péritonéal. — Les leucocytes polynucléaires sont encore excessivement nombreux, mais, par leur aspect, par leur noyau morcelé, souvent réduit en forme de boules prenant intensément les couleurs, par l'éclaircissement du protoplasme, etc., ils accusent leur mort et leur transformation progressive en corpuscules purulents. De nombreux mononucléaires (les macrophages) ne tardent pas à s'en emparer. Quelques-uns de ces macrophages en ont englouti jusqu'à deux ou trois et beaucoup renferment d'abondants résidus chromatiques provenant de polynucléaires déjà en grande partie digérés. Evidemment, les polynucléaires ont déjà, à ce moment, achevé leur fonction de défense; les macrophages qui surviennent les remplacent et en balayent promptement les restes. Plus de trace ni de vibrions, ni de granulations.

Examen de l'épiploon. — On y constate encore de très nombreux polynucléaires plus ou moins altérés et de grosses et étranges figures chromatiques provenant de leur désagrégation. Les macrophages font irruption en très grand nombre des capillaires sanguins et se jettent sur les polynucléaires.

Les macrophages, chargés de polynucléaires, se dirigent ensuite vers les capillaires lymphatiques et y pénètrent en se déversant ainsi dans la circulation générale. On voit des lymphatiques remplis de macrophages en voie de digérer leur butin.

* *Examen du mésentère.* — De nombreux lymphatiques répandus un peu partout, quelques polynucléaires déjà altérés et différents macrophages.

Dans les jours suivants l'examen de la sérosité péritonéale accuse seulement la présence de lymphocytes et de quelques polynucléaires. Dans l'épiploon on assiste à l'absorption des derniers polynucléaires par les macrophages.

Après cinq à six jours, la cavité péritonéale ne présente plus trace de la lutte formidable qui s'y est déroulée, entre les cellules lymphatiques et les vibrions.

3. — L'exode des vibrions à travers le réseau lymphatique de l'épiploon et du mésentère.

L'ensemble de ces résultats nous permet, ce me semble, d'interpréter le processus péritonéal du cobaye.

Il apparaît, en premier lieu, que le seul examen de la lymphe

péritonéale ne suffit pas à faire connaître tout ce qui se passe effectivement dans le péritoine. Il a manqué jusqu'ici l'examen des membranes lymphatiques, de l'épiploon notamment, qui est le véritable champ de lutte entre les vibrions envahisseurs et l'organisme qui se défend.

Ce que l'on s'était acharné jusqu'à présent à rechercher dans la sérosité péritonéale ne représente qu'un côté fragmentaire de la lutte engagée au niveau de l'épiploon. Aussi l'exode très précoce des vibrions à travers les voies lymphatiques, qui est d'une importance capitale dans la compréhension du processus de la péritonite vibrionnienne, avait échappé aux nombreux savants qui se sont occupés de cette question.

On doit se poser, avant tout, la question suivante : comment les vibrions peuvent-ils accomplir, dans les galeries lymphatiques sous-endothéliales, cette irruption soudaine et massive que l'on constate particulièrement dans les préparations de l'épiploon, aussitôt après leur introduction dans la cavité péritonéale ?

Recklinghausen (1), dès 1862, avait admis la présence de *stomes*, c'est-à-dire de communications libres, dans le centre tendineux du diaphragme ; et cette manière de voir pouvait expliquer le passage direct de substances purement granuleuses du péritoine aux lymphatiques.

Mais, aujourd'hui, la présence de ces ouvertures libres est péremptoirement niée. Sabin (2) en a fourni la raison embryogénique et Mac Callum (3) la démonstration expérimentale.

Vraisemblablement les microbes introduits dans la cavité péritonéale pénètrent, dans le réseau lymphatique des membranes séreuses, de la même manière que les granules inertes d'encre de Chine, de noir de fumée, de carmin, etc. Ce sont peut-être les mêmes courants déterminés par les déplacements incessants de la lymphe, qui favorisent, même dans le péritoine, l'absorption des parcelles solides.

On comprend aisément comment les vibrions peuvent s'acheminer sans entrave de la cavité péritonéale jusqu'à l'intérieur

(1) Zur Fettresorption, *Virchow's Archiv.*, vol. 26, 1862.

(2) On the origin of the lymphatic system from the veins, etc. *Anat. Lab. Johns Hopkin's univ.*, Baltimore, 1902.

(3) On the mechanism of absorption of granular materials from the peritoneum. *Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, 1903.

du réseau lymphatique. Ils ont à franchir simplement trois obstacles infiniment minces et faibles : la couche endothéliale superficielle, la grêle membrane qui la limite, décrite par Bizzozzero et Salvioli (1) et la frêle barrière de cellules endothéliales, constituant à elle seule la paroi des capillaires lymphatiques sous-jacents.

Ces éléments, on le sait, sont de formation conjonctive. Ils représentent le résultat d'une adaptation à l'état épithélial des cellules conjonctives constituant le réseau de l'organe, afin de satisfaire à ses fonctions physiologiques particulières, à savoir l'absorption et les échanges.

Les cellules endothéliales de la séreuse sont ainsi équivalentes morphologiquement et se comportent partout à l'instar des cellules fixes du tissu conjonctif. Ces membranes fonctionnent exactement comme du tissu conjonctif diffus (2).

Or ces cellules endothéliales, soit qu'elles tapissent la surface des séreuses, soit qu'elles constituent la frêle enveloppe du système lymphatique fermé, tout en formant une barrière non interrompue, sont néanmoins perméables et accessibles non seulement aux substances dissoutes, mais aussi aux éléments figurés, vivants ou inertes.

La question de l'absorption des corps inertes (granules de noir de fumée, carmin, amidon, etc.) est désormais éclaircie par les recherches de Auspitz (3), Dubar et Remy (4), de Maffucci (5), de Back (6), de Muscatello (7), de Azzurrini (8) et d'autres. Ces auteurs ont démontré, en effet, que les granules de différente nature, injectés dans le péritoine, pénètrent par les vaisseaux lymphatiques en se ménageant le passage entre une cellule et la suivante de l'épithélium de revêtement.

(1) Sulla struttura dei linfatici del peritoneo diaframmatico, *Archivio per le Sc. Mediche*, vol. 1, 1876.

(2) J. PRENANT. *Traité d'histologie pratique*, Paris, 1893, p. 245 et suiv.

(3) Ueber die Resorption ungelöster Stoffe bei Säugetieren, *Stricker's Med. Jahrbücher*, 1871, p. 284.

(4) Sur l'absorption par le péritoine. *Journ. de l'Anal. et de la Physiol.*, 1882.

(5) Sull' assorbimento del peritoneo. *Giornale intern. delle Scienze Mediche*, 1882.

(6) Ueber die Aufsaugung fein verteilter Körper aus den serösen Höhlen. *Wiener klin. Woch.*, 1893, n° 46.

(7) Sulla struttura e sulla funzione di assorbimento del peritoneo, *Archivio per le Sc. Mediche*, 1893, p. 291.

(8) Contributo allo studio della patologia delle sierose, *Lo Sperimentale*, 1911, p. 159.

A l'égard des éléments morphologiques, nous savons que Bizzozzero et Golgi (1), dès leurs premières recherches sur la transfusion du sang par le péritoine, ont démontré que « le sang injecté dans le péritoine est absorbé et passe rapidement, avec ses éléments anatomiques, dans la circulation générale ». Ces résultats furent confirmés ensuite par J. Hayem (2).

Plus tard, Muscatello (3) a signalé le passage actif des leucocytes entre les cellules endothéliales. Ces passages donnent lieu à la formation d'ouvertures béantes livrant passage ensuite à des corps inertes.

Pareillement, Lesage (4), après avoir provoqué une abondante hémorragie dans le péritoine d'un chien, constate que « les hématies commencent à passer librement, sans altération et en grand nombre, dans le canal thoracique ». Metchnikoff (5) observe à son tour ce même phénomène chez le cobaye et remarque, en outre, que les globules blancs peuvent être absorbés par les vaisseaux lymphatiques du péritoine sans subir aucune altération.

Quant aux microbes, les premières expériences de Banti (6) sur la destruction des bactéries injectées dans le péritoine du lapin, ont démontré que leur passage, de la cavité péritonéale à la circulation générale, s'effectue par les voies lymphatiques du centre phrénique, de même que le passage des grains de noir de fumée, de carmin, etc.

Wells et Johnstone (7), Buxton et Torrey (8) ont confirmé ces observations.

Mais comment se réalise-t-elle, cette absorption ? D'après la majorité des auteurs actuels, les cellules endothéliales donneraient passage, dans ces cas, aux éléments morphologiques par de tout petits pertuis se formant au niveau des interstices

(1) Della trasfusione del sangue nel peritoneo, etc., *Archivio per le Sc. Mediche*, 1880, p. 67.

(2) De la transfusion péritonéale. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1884, p. 749.

(3) *Loc. cit.*, p. 310.

(4) Sur la résorption du sang injecté dans la cavité péritonéale, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1900, p. 532.

(5) *L'immunité dans les maladies infectieuses*, Paris, 1901, p. 50.

(6) Sulla distruzione dei batteri nell'organismo. *Archivio per le Sc. Mediche*, 1888, p. 192.

(7) On the route of absorption of Bacteria from the peritonealcavity. *The Journ. of Inf. Diseases*, 1907.

(8) Studies in absorption, *The Journ. of Med. Research*, 1906, p. 5.

intracellulaires, à la suite de la contraction ou du déplacement passif de leur protoplasma.

Thomas (1), en effet, a observé dans le mésentère du chien le passage de nombreuses hématies par le trou ouvert, à travers deux cellules endothéliales, par la diapédèse leucocytaire.

Cela établi, il est aisé de comprendre comment les vibrions peuvent traverser, par un processus analogue, les minces membranes endothéliales des séreuses et les parois lymphatiques pour se déverser ensuite dans la lymphe où ils semblent fatalement attirés.

Il faut tenir compte, enfin, du fait que les vibrions ne sont pas seulement des organismes vivants: ils sont doués à la fois de mouvements même beaucoup plus vifs que les leucocytes et pourvus de propriétés toxiques.

Leur passage à travers la couche endothéliale qui revêt les séreuses ou qui constitue l'enveloppe des capillaires lymphatiques, est donc très vraisemblable.

4. — Précocité intervention des phagocytes et transformation sphérulaire extra-cellulaire des vibrions.

Les vibrions, aussitôt qu'ils ont pénétré dans la cavité péritonéale, se dirigent ou se trouvent attirés immédiatement vers le réseau lymphatique sous-endothélial, en s'y précipitant en très grand nombre.

La pénétration des vibrions dans les vaisseaux lymphatiques du péritoine, et de là dans le sang circulant, en passant par le canal thoracique, se produit avec une extrême rapidité.

J'ai tenu à établir ce fait par des mesures directes. Si on injecte une dose de vibrions inférieure à la dose minima mortelle (un tiers de culture sur gélose) dans le péritoine d'un cobaye attaché à la table de contention, avec ses jugulaires déjà isolées et prêtes à la saignée, et si l'on prélève successivement des échantillons de sang à l'aide d'une seringue renfermant un peu de solution physiologique additionnée de citrate de soude, on constate que les vibrions apparaissent dans le sang veineux

(1) *Untersuchungen über die Histogenese und Histomechanik des Gefäßsystems*, Stuttgart, F. Enke, 1893.

périphérique seulement trois minutes après leur pénétration dans le péritoine.

Dix minutes après, le nombre des colonies qui se développent sur un tube de gélose ensemencé avec une goutte de ce sang, prélevé de la jugulaire, est de 30 à 40; quinze minutes après, le nombre des colonies monte déjà à 60-70; au bout d'une heure, les colonies qui s'y développent sont innombrables.

Dès ce moment cependant, c'est-à-dire à partir d'une heure après l'injection péritonéale, les vibrions vont en diminuant pour disparaître entièrement de la circulation au bout de douze heures.

La soudaine pénétration des vibrions dans le sang circulant explique le premier phénomène qui s'observe, comme répercussion immédiate, dans la sérosité et dans les membranes péritonéales.

En effet, dans la sérosité disparaissent tout de suite après les rares leucocytes qui s'y trouvent normalement.

On a beaucoup discuté autour de cette disparition des leucocytes. Metchnikoff (1) l'a attribué à une dissolution des globules blancs eux-mêmes et a donné à ce phénomène le nom de phagolyse. Pierallini (2), qui a étudié cette même question dans le laboratoire de Metchnikoff, confirme en grande partie cette manière de voir. Ehrlich et Morgenroth (3), Goldscheider et Müller (4), Jakob (5) et Levaditi (6) l'interprètent comme le résultat d'une chimiotaxie négative. Durham (7) pense, au contraire, que les leucocytes semblent absents parce qu'ils sont agglutinés et se laissent déposer ainsi sur les organes et les parois de la cavité péritonéale, poussés par les mouvements péristaltiques de l'intestin, à l'instar des poussières inertes.

(1) Sur la destruction extracellulaire des bactéries dans l'organisme. *Ces Annales*, 1895, p. 441.

(2) Sur la phagolyse dans la cavité péritonéale. *Ces Annales*, 1897, p. 309.

(3) Ueber Hämolyse, *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1900, p. 554.

(4) Beitrag zur Lehre von der Phagocytose, *Fortschritte d. Medizin*, 1895, p. 351.

(5) Ueber den Einfluss künstlicher Leucocytoveränderungen auf künstlich, etc. *Zeitschr. f. klin. Medizin*, 1896, p. 738.

(6) Sur l'état de la cytase dans le plasma des animaux vaccinés contre le vibrion cholérique. *Ces Annales*, 1901, p. 894.

(7) The mechanism of reaction to peritoneal infection, *Journ. of Pathol. and Bacteriol.*, mars 1897.

Lambotto et Stiennon (1) soutiennent également que les leucocytes ne sont pas si fragiles qu'on le croit généralement, et ne se rangent guère du côté des partisans de la doctrine de la phagolyse.

En réalité, mes observations démontrent que les leucocytes ne se détruisent pas; ils ne sont non plus repoussés par la présence des vibrions et ils ne se déposent non plus sur les organes abdominaux comme des corps inertes. Au contraire, ils accomplissent une fonction naturelle beaucoup plus active et efficace de ce qu'on ne l'avait jamais pensé. Les polynucléaires se dirigent immédiatement là où leur intervention est nécessaire, à savoir sur l'épiploon, pour arrêter le passage des vibrions et ainsi l'invasion de l'organisme.

Cependant leur nombre est trop réduit pour opérer un barrage effectif et valable. La pénétration des vibrions dans la circulation s'opère ainsi malgré leur effort qui demeure vain. L'arrivée des premiers vibrions dans le sang déclenche heureusement un autre mécanisme de défense de l'organisme. Par les fins capillaires de l'épiploon, on voit apparaître bientôt dans le péritoine de nouvelles et autrement plus nombreuses phalanges de leucocytes; la vaso-dilatation locale prépare et facilite la diapédèse de ces nouveaux arrivants : et voici les polynucléaires à pied d'œuvre. Leur irruption sur le front menacé s'intensifie de minute en minute et acquiert rapidement des proportions si importantes qu'à leur suite, de nombreuses hématies se déversent dans le péritoine par les parois vasculaires.

On peut s'expliquer ainsi l'aspect que la cavité péritonéale du cobaye présente peu de temps après une injection de vibrions : à savoir la sérosité riche en globules rouges et l'épiploon recouvert de petits coagulums et ponctué de petites hémorragies.

Cet afflux de polynucléaires, provenant du torrent circulaire, marque donc le commencement de la véritable lutte qu'ils vont engager contre les vibrions.

Mais pourquoi les vibrions introduits dans la cavité péritonéale se dirigent-ils et se concentrent-ils si rapidement sur les

(1) Alexine et Leucocytes. *Centralbl. f. Bakter.*, 1906, vol. 40, p. 224.

membranes péritonéales et plus particulièrement sur les feuillets de l'épiploon ?

Le même fait, on le sait, se vérifie dans la cavité abdominale à la suite d'injection de poudres inertes. En général, on attribue ce phénomène à une fonction particulière de l'épiploon dont le rôle serait d'opérer normalement une sorte de balayage de la cavité péritonéale.

Il faut citer, à ce propos, les ingénieuses expériences de Héger (1). A l'aide des rayons X, cet auteur a reconnu dans la cavité péritonéale la distribution des grains d'une poudre inerte métallique, le sous-nitrate de bismuth, qu'on y injecte.

Il a pu par ce moyen établir que les particules de ce sel sont rapidement recueillies et entraînées par l'épiploon. Dans les animaux dépourvus naturellement (grenouille, poisson) ou expérimentalement, d'épiploon, la poudre de bismuth reste, au contraire, disséminée à la surface des viscères abdominaux.

Au sujet de la nature du phénomène, on n'est pas encore parvenu à un accord; les uns le rattachent aux mouvements des anses intestinales; d'autres, à d'hypothétiques courants du péritoine, etc.

Les connaissances modernes sur les colloïdes et sur les combinaisons superficielles, à qui van Bemmelen a donné le nom de « composés d'adsorption et Duclaux d'*adhésion* », nous permettent d'expliquer ce fait d'une façon moins vague et empirique.

En effet, la fixation des microbes sur l'épiploon ne peut pas être déterminée par une action mécanique pure et simple, selon laquelle l'eau renfermée dans la cavité péritonéale passerait à l'intérieur du corps et les microbes demeureraient adhérents aux parois comme à la surface d'un filtre. La même fixation se produit aussi, bien que dans une plus faible mesure, lorsque le liquide reste dans le péritoine.

Aussi, pour déterminer et compléter le fait, des forces physico-chimiques doivent intervenir et il doit se réaliser des réactions colloïdales se manifestant entre l'épiploon, qui agirait

(1) Contribution à l'étude expérimentale des fonctions du grand épiploon, *Travaux du laboratoire de Physiologie de l'Institut Solvay*, Bruxelles, 1904, vol. 6, fasc. 2°.

comme gel et les microbes présents dans le liquide (1). Les parcelles colloïdales, vraisemblablement protéiques, qui entourent les vibrions, en diminuant leur tension superficielle, facilitent leur adhésion, leur adsorption par le gel, dans l'espèce, par la séreuse épiploïque. Cette sorte de halo qui enveloppe les vibrions dans les préparations colorées, ainsi que nous l'avons signalé plus haut, accuse précisément l'existence de ces parcelles autour des vibrions.

Il en est de même lorsqu'une fibre textile ou un tissu animal ou végétal quelconque, placés dans des conditions convenables, sont immergés dans une solution colorante ou dans une suspension très fine de poudre de charbon ou d'autre substance insoluble.

La plus grande partie de la substance colorante ou de toute suspension colloïdale s'accumule sur la fibre textile ou le tissu animal ou végétal, parfois à tel point que la solution colorante ou la suspension de charbon deviennent incolores ou presque (2).

Une fois que la concentration ou l'adhésion des vibrions s'est produite sur l'épiploon, par le mécanisme que nous venons d'indiquer, ces vibrions chercheront tout de suite à pénétrer dans les petits vaisseaux lymphatiques de cet organe.

Surviennent alors les polynucléaires, provenant du sang à l'aide de ceux, trop rares, qui se trouvaient dans la sérosité péritonéale normale, et ils entrent tout de suite en action dans les plis de l'épiploon, en y développant tout leur pouvoir phagocytaire. Cette lutte atteint son apogée au bout d'une heure, tandis qu'à ce même moment la sérosité péritonéale ne révèle aucun indice de la formidable mêlée engagée au niveau de l'épiploon.

C'est seulement plus tard, au bout d'une heure et demie à deux heures, qu'on commence à déceler les premiers indices de cette lutte dans la sérosité péritonéale, alors que dans le réseau épiploïque les polynucléaires sont en train d'aborder le balayage des derniers vibrions.

En effet, à partir de la troisième heure, les vibrions vont

(1) BECHOLD. *Die Kolloide in Biologie und Medizin*. Dresden, Steinkopf, 1912, p. 24-25.

(2) A. SCALA, I complessi colloïdali e la loro importanza nella biologia, nella patologia del ricambio e nell'igiene. *Annali d'Igiene*, 1917, p. 429.

en se raréfiant aussi dans le sang ; ce qui prouve que l'effort de barrage organisé par les phagocytes péritonéaux a désormais atteint son plein effet. On a souvent des exceptions à cette règle. La vibrionémie peut durer davantage ou reprendre. Mais cela tient à ce que l'invasion des vibrions, arrêtée devant l'épiploon, peut reprendre par les lymphatiques du mésentère, ordinairement moins surveillés par les leucocytes.

En effet, le déploiement défensif des polynucléaires sur le mésentère est toujours plus tardif et moins intense. La réaction leucocytaire ne s'y remarque sensiblement qu'à partir de la deuxième heure, alors que sur l'épiploon le barrage des leucocytes est déjà à son plus haut degré d'intensité.

Cependant, les vibrions ne se précipitent dans les lymphatiques du mésentère qu'exceptionnellement. Au contraire, c'est en masse qu'ils se portent habituellement sur l'épiploon.

5. — Réaction histologique de défense et épuration finale du péritoine.

Nous avons vu que chez les cobayes injectés dans le péritoine par une dose inférieure à la dose minima mortelle de vibrions, la transformation sphérulaire se produit très précocement. Une heure après, toute la surface de l'épiploon, où porte la principale et la plus énergique activité phagocytaire des polynucléaires, est en outre recouverte par d'innombrables granulations libres, c'est-à-dire extra-cellulaires, donnant l'image d'amas, parfois très étendus, d'une poussière chromatique.

A l'intérieur des tronçons lymphatiques, les vibrions conservent intacte, au contraire, leur forme caractéristique. Évidemment, la lymphe n'y exerce pas d'action.

En effet, la transformation granulaire qui se produit avec une croissante activité, vers la sixième heure, est déterminée par l'apparition de substances bactéricides.

J'ai voulu étudier l'action de cette sérosité péritonéale sur les vibrions du choléra non plus directement, mais *in vitro*.

Je me suis procuré d'abord la lymphe au moyen des petits sacs bien connus de collodion, que j'ai moi-même imaginés et introduits dans la technique bactériologique, à l'objet de recueil-

lir la lymphe, exempte de leucocytes, du sac dorsal de la grenouille (1) et du tissu sous-cutané du lapin (2).

Chaque cobaye, de taille moyenne, tolère dans le péritoine sans inconvénients, jusqu'à quatre, cinq petits sacs de colloïdion, qui se remplissent en quelques jours de lymphe très limpide.

Mais je me suis aperçu depuis que quelques albumines, les agglutinines, les anticorps bactériens ne traversent pas les parois de ces sacs. Aussi j'ai cherché à me procurer directement la sérosité péritonéale du cobaye, en provoquant l'exsudation par des injections d'aleurone (1 gramme suspendu en 4 cent. cubes de solution physiologique, le tout stérilisé à 100°) ou de culture tuée, ou même vivante, de vibrions associée ou non à l'aleurone.

Les cobayes étant ensuite sacrifiés, à différents intervalles, la sérosité était recueillie, centrifugée et filtrée; en un centimètre cube de cette liqueur, j'introduisais environ 800.000 vibrions (3) et je prélevais successivement des échantillons de ce mélange, après des durées différentes de contact; avec ces différents échantillons j'opérais alors desensemencements par frottement, selon le mode usuel, sur des tubes de gélose inclinée.

Les résultats de ces expériences peuvent se résumer comme il suit : 1° la sérosité péritonéale des cobayes neufs ne manifeste *in vitro* aucun pouvoir bactéricide vis-à-vis du vibron cholérique. Au contraire, après quelques heures, c'est-à-dire aussitôt dépassée la phase initiale habituelle d'accoutumance, défavorable pour tous les microbes lorsqu'ils changent de milieu, cette sérosité devient un bon milieu nutritif pour les vibrions; 2° la sérosité péritonéale, provoquée par une injection de vibrions tués, ne présente, même au bout de sept heures, aucun pouvoir bactéricide ou bactériolytique vis-à-vis des

(1) Die Ursachen der natürlichen Immunität gegen den Milzbrand. *Centralbl. für Bakter. u. Parasit.*, 1891, vol. 9, p. 14-16.

(2) La destruction du virus charbonneux sous la peau des animaux sensibles, *Rivista intern. d'Igiene*, 1891, nos 8-9, et *Ces Annales*, 1893, p. 821.

(3) Cette quantité de vibrions s'obtient de la manière suivante : en un premier tube renfermant 10 cent. cubes de solution physiologique, on émulsionne une culture entière de vibrions de vingt-quatre heures sur gélose. Un centimètre cube de cette émulsion est dilué en un deuxième tube de 10 cent. cubes de solution physiologique. Deux anses normales de cette dernière suspension renferment habituellement environ 800.000 vibrions.

vibrions; 3° la sérosité péritonéale, provoquée par l'injection de vibrions vivants, manifeste sur les vibrions cholériques une action vibrionicide certaine.

En opérant *in vitro*, en goutte pendante, avec différents échantillons de sérosité péritonéale, on remarque que la sérosité provoquée par injection de vibrions vivants possède seule le pouvoir d'agglutination et celui de dissoudre les vibrions.

Cette transformation granulaire commence après trente minutes de contact. Après deux heures, la plus grande partie de vibrions sont agglutinés ou transformés en granulations chromatiques.

Le même fait se produit et même plus rapidement avec de la sérosité péritonéale provoquée par des injections d'aleurone seul, mais chez des cobayes vaccinés contre les vibrions.

Sur la nature et l'origine de ces anticorps bactériolytiques qui apparaissent dans le péritoine du cobaye, il a été beaucoup discuté. Pfeiffer (1), dans son travail bien connu sur l'immunité, rejette l'idée qu'ils soient d'origine leucocytaire et fait appel à une sécrétion endothéliale. Dans la suite, il renonce à cette hypothèse et se range du côté de celle qui met en cause les organes hématopoïétiques (2).

Pfeiffer a été amené à tirer cette conclusion, par le fait que lorsqu'on a retiré, comme il le faisait, de la lymphe péritonéale même pendant quelques heures après une injection de vibrions, à l'aide de petits tubes capillaires, chez des cobayes vaccinés, cette lymphe peut apparaître très pauvre en leucocytes. Cependant, il résulte de mes expériences que cette absence ou cette rareté de leucocytes dans la sérosité extraite ne signifie nullement que la cavité péritonéale et ses membranes séreuses soient également très pauvres en éléments migrants. Bien au contraire, mes expériences montrent qu'aussitôt après l'injection d'une dose non mortelle de vibrions, alors que l'examen direct et exclusif de la sérosité péritonéale accuse une leucopénie indiscutable, d'énormes quantités de polynucléaires affluent par la

(1) Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über specifisch baktericide Processe. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1894, p. 1.

(2) Pfeiffer und Marx, Die Bildungstätte der Choleraschutzstoffe. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1898, p. 272.

circulation générale sur le réseau lymphatique de l'épiploon et, plus tardivement, sur celui du mésentère.

Par conséquence, indépendamment de toutes les autres preuves indirectes déjà fournies par Metchnikoff (1), Bordet (2), Mesnil (3), Salimbeni (4), Cantacuzène (5), Gengou (6), Levaditi (7), Bail (8), etc., pour démontrer la nécessité de l'intervention des leucocytes dans la production du phénomène extracellulaire de Pfeiffer avec la lymphe péritonéale du cobaye, la constatation du fait que je viens de signaler nous en donne la preuve irréfragable.

La phagocytose joue ici un rôle essentiel; ce n'est pas une manifestation secondaire et collatérale, comme Pfeiffer et ses élèves ont cherché à le démontrer. Ce sont les leucocytes vasculaires qui, par la diffusion de leurs produits, paralysent les vibrions et les transforment en granulations, même à distance. C'est la voracité exceptionnelle de ces cellules phagocytaires qui a raison de la grande majorité des vibrions et les balaye en quelques heures de la cavité péritonéale.

En effet, à partir de la sixième heure, l'examen microscopique de l'épiploon et de la sérosité péritonéale donne l'impression que la disparition des vibrions libres est totale. On n'en décèle que dans la lumière des vaisseaux lymphatiques, mais seulement à l'intérieur des phagocytes et en train d'être transformés et digérés.

La totale disparition des dernières granulations du péritoine se fait, cependant, très tardivement; même au bout de vingt-quatre heures, on en décèle la présence par les ensemencements de la sérosité sur gélose. Cette phase, l'avant-dernière de la défense cytologique, coïncide avec la franche résolution du processus

(1) Sur la destruction extracellulaire des bactéries dans l'organisme. Ces *Annales*, 1895, p. 433.

(2) Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. *Id.*, 1895, p. 462.

(3) Sur le mécanisme de l'immunité. *Id.*, 1896, p. 369.

(4) La destruction des microbes dans le tissu sous-cutané, etc. *Id.*, 1898, p. 192.

(5) Nouvelles recherches sur le mode de destruction, etc. *Id.*, 1898, p. 271.

(6) Contribution à l'étude de l'origine de l'alexine des sérums normaux. *Id.*, 1901, p. 68 et 232.

(7) Sur l'état de la cytase dans le plasma, etc. *Id.*, 1901, p. 894.

(8) Untersuchungen über Typhus und Choleraimmunität, *Arch. für Hygiene*, 1905, p. 272.

péritonéal, caractérisée par l'arrivée des macrophages. Le rôle de ces derniers est de faire disparaître, en les phagocytant et les digérant ensuite, les innombrables légions de polynucléaires qui viennent de lutter si vaillamment contre les vibrions et de juguler ainsi entièrement l'infection. Le moment le plus favorable pour étudier cette ultime phase de la réaction phagocytaire de l'organisme correspond à environ quarante-huit heures après l'injection péritonéale de vibrions. A ce moment, les macrophages vasculaires ont envahi déjà toutes les membranes de la séreuse et se trouvent encore en grand nombre dans le peu qui reste de sérosité péritonéale. En certains endroits de l'épiploon ils sont assez abondants, en épais amas, pour masquer presque l'aspect habituel des préparations.

Quelques jours après, le péritoine ne présente plus de trace des événements qui s'y sont passés. Son intégrité est parfaitement rétablie et l'animal, entièrement guéri, reprend bientôt son poids.

C'est ainsi que les cobayes arrivent à vaincre l'infection péritonéale provoquée par des doses de vibrions quelque peu inférieures à la dose mortelle.

Il resterait encore un point à éclaircir, à savoir quel est le sort dernier des vibrions ayant pénétré dans la circulation générale ?

Nous y reviendrons dans un autre mémoire.

RÉSUMÉ

Les expériences et les observations que nous venons d'exposer nous permettent de tirer les conclusions suivantes, à l'égard de l'évolution de la péritonite cholérique des cobayes inoculés avec des doses de vibrions inférieures à la dose mortelle, c'est-à-dire des cobayes qui échappent à l'infection et guérissent.

1° L'examen méthodique de la sérosité péritonéale, qui seul a été pratiqué jusqu'ici par les savants qui se sont occupés de la question, ne donne qu'une notion très rudimentaire des phénomènes qui se passent dans la cavité péritonéale des cobayes à la suite d'une injection de vibrions cholériques. Ce simple et unique examen conduit à de fausses déductions, soit à l'égard de la signification et à l'importance des actions

antibactériennes des humeurs, soit à l'égard des réactions cytologiques de défense.

2° L'organe sur lequel se déroulent presque complètement les phases les plus importantes, les plus caractéristiques, vraiment décisives de la lutte qui s'engage entre les vibrions injectés dans le péritoine du cobaye et les éléments de défense de l'organisme, est sans conteste l'épiploon. Seule l'étude méthodique de cet organe lymphatique permet de suivre et de comprendre le processus vibrionien péritonéal chez le cobaye, dans toutes ses phases, selon l'issue finale de la maladie et les différentes constatations bactériologiques.

Le sort des vibrions injectés dans le péritoine chez les cobayes neufs varie, en effet, selon que la quantité qu'on a injectée représente ou non la dose mortelle. Dans le présent mémoire, nous nous sommes occupé exclusivement du cas des injections inférieures à la dose mortelle.

3° Les vibrions aussitôt introduits dans le péritoine à dose non mortelle se massent au niveau de l'épiploon, dont ils envahissent les vaisseaux lymphatiques, en en traversant les minces parois. De là, ils se déversent dans la circulation générale où l'on peut les déceler déjà trois minutes après l'injection péritonéale. Ils y déterminent de la sorte une intense vibrionémie transitoire.

4° La soudaine disparition des leucocytes (leucopénie) que l'on observe dans la sérosité péritonéale, après l'injection de vibrions dans la cavité péritonéale, n'est pas due à une désagrégation cellulaire (phagolyse), mais à ce que les leucocytes de la même sérosité se dirigent, vers l'épiploon, pour opposer un barrage efficace aux vibrions qui cherchent à pénétrer en grande quantité dans le réseau lymphatique et pour arrêter leur avance ultérieure dans la circulation.

5° Lorsque la dose des vibrions introduits dans le péritoine est au-dessous de la dose mortelle, la vibrionémie n'atteint jamais de fortes proportions. Leur irruption dans le sang provoque, au contraire, un afflux immédiat de leucocytes de la circulation vers les capillaires de l'épiploon. A la vaso-dilatation de ces derniers fait suite une abondante diapédèse de leucocytes polynucléaires dans la cavité péritonéale.

6° Cette diapédèse acquiert parfois une impétuosité telle qu'à

travers les innombrables pertuis vasculaires, donnant passage aux leucocytes, viennent échouer dans le péritoine de grandes quantités d'hématies, d'où la coloration rosée, en ce moment, de l'exsudat.

7° La promptitude à accourir des polynucléaires vasculaires et leur épais déploiement à la surface de l'épiploon porte remède à l'insuffisance de la protection que peuvent exercer les rares leucocytes présents normalement dans le péritoine. De cette façon, les leucocytes accourus à la défense de l'organisme commencent par opposer aux vibrions le libre accès du réseau lymphatique sous-séreux de l'épiploon, ainsi que des autres séreuses du péritoine.

8° Ce barrage accompli par les leucocytes, particulièrement entre les plis de l'épiploon, parvient effectivement à freiner, et ensuite à arrêter l'irruption des vibrions dans les circulations lymphatique et générale. L'intensité de la vibriionémie faiblit, habituellement, entre la deuxième et la troisième heure; néanmoins, le sang peut renfermer encore quelques rares vibrions jusqu'à la douzième heure. A partir de ce moment, lesensemencements du sang circulant restent stériles.

9° Une fois que le barrage des voies lymphatiques a été réalisé, le système de défense qui entre en action contre les vibrions qui restent dans la cavité péritonéale consiste dans la lutte entre les polynucléaires qui accourent sans cesse des vaisseaux sur la surface de l'épiploon, et les microbes qui, par un phénomène d'*adsorption*, se massent simultanément sur le même organe.

10° La lutte phagocytaire au niveau de l'épiploon atteint sa phase la plus active, une heure à peine après l'injection dans le péritoine de la dose non mortelle de vibrions. Cette lutte consiste dans la phagocytose la plus vorace exercée par les innombrables polynucléaires accourus et dans une très rapide transformation sphérulaire de presque tous les vibrions présents.

11° La transformation sphérulaire extracellulaire des vibrions est causée par des substances bactériolytiques qui apparaissent dans la sérosité péritonéale, à la suite de la présence et de l'action spécifique exercée directement par les vibrions vivants sur les éléments cellulaires locaux. En effet, la sérosité péritonéale normale, ainsi que la sérosité obtenue par injection d'aleuronate

ou de vibrions tués n'exercent sur les vibrions, pas même *in vitro*, d'action bactériologique.

12° A partir de ce moment, la victoire de l'organisme sur l'infection vibrionienne peut être envisagée comme définitivement assurée. Si lesensemencements de la lymphe péritonéale donnent encore lieu parfois au développement de quelques colonies, cela est dû uniquement à la présence de quelques sphérules vibrioniennes encore vivantes, échappées aux phagocytes, mais, au demeurant, incapables de se reproduire sur place.

13° Aussitôt que les polynucléaires vasculaires ont achevé leur mission phagocytaire, engloutissant et digérant le dernier vibrion et la dernière granulation, de grandes quantités de macrophages apparaissent dans le péritoine : le rôle de ces derniers arrivants est de débarrasser, en les phagocytant à leur tour, les polynucléaires déjà épuisés, avariés ou transformés en corpuscules de pus. Ces macrophages pourvoient, de la sorte, au nettoyage final de la séreuse et prennent ainsi une part considérable dans la prompte *restitutio ad integrum* de la cavité péritonéale.

LÉGENDE DES PLANCHES

FIG. 1. — Epiploon de cobaye, capillaires sanguins quinze minutes après une injection péritonéale d'une dose non mortelle de vibrions. On constate le long des parois vasculaires des amas de polynucléaires en train de se répandre sur l'épiploon pour y constituer une barrière contre les vibrions. (Obj. 4, Oc. 4.)

FIG. 2. — Epiploon de cobaye neuf, vaisseau lymphatique, trente minutes après une injection péritonéale d'une dose non mortelle de vibrions. Ce vaisseau est déjà bourré de vibrions; par le canal thoracique et la grande veine lymphatique, ils atteignent la circulation générale. (Obj. imm. 1/15, Oc. 2.)

FIG. 3. — Epiploon de cobaye neuf, une heure après une injection péritonéale d'une dose non mortelle de vibrions. Presque tous les vibrions ont été engloutis par les polynucléaires. Des amas étendus et nombreux de granulations vibrioniennes et de débris cellulaires témoignent de la formidable mêlée engagée dans le péritoine, en défense de l'organisme menacé par l'invasion des vibrions.

FIG. 4. — Epiploon de cobaye neuf, douze heures après une injection péritonéale d'une dose non mortelle de vibrions. La membrane épiploïque est encore infiltrée de polynucléaires ayant déjà achevé leur tâche défensive. La cavité péritonéale est désormais débarrassée de vibrions; seules quelques rares granulations endocellulaires y persistent, mais d'épais nuages de polynucléaires les entourent. (Obj. imm. 1/15 mon., Oc. 6 comp.)

FIG. 5. — Epiploon de cobaye neuf, quarante-huit heures après une injection péritonéale d'une dose non mortelle de vibrions. La membrane épiploïque est entièrement envahie par de grands macrophages en train d'engloutir les polynucléaires épuisés et leurs résidus nucléaires; la cavité péritonéale est ainsi débarrassée de toute trace de lutte. (Obj. imm. 1/15 mon., Oc. 6 comp.)

FIG. 6. — Epiploon de cobaye neuf, une demi-heure après une injection péritonéale d'une dose non mortelle de vibrions. Gros vaisseau lymphatique avec deux ramifications capillaires remplies de vibrions. Extérieurement les vibrions sont très rares; quelques-uns déjà engloutis par les phagocytes sont transformés en granulations. (Obj. imm. 1/15 mon. Oc. 6 comp.)

FIG. 7. — Mésentère de cobaye neuf, trois heures après une injection péritonéale d'une dose non mortelle de vibrions.

A. Capillaire lymphatique contenant beaucoup de vibrions.

B. Capillaire sanguin. (Obj. imm. 1/15 mon. Oc. 6 comp.)

FIG. 8. — Mésentère du même cobaye. On y observe une ramification lymphatique remplie de vibrions qui découle en dessous d'une veine capillaire et d'une artériole. (Obj. imm. 1/15 mon. Oc. 6 comp.)

FIG. 9. — Mésentère du même cobaye. Tronc lymphatique avec d'étranges ramifications cuniculées renfermant d'innombrables vibrions. La préparation est traversée par un capillaire sanguin décollant en dessous du vaisseau lymphatique. (Obj. 8. Oc. 6.)

FIG. 10. — Ramification cunículaire lymphatique du mésentère renfermant des vibrions. Ampoule terminale. (Obj. imm. 1/15, Oc. 2.)

FIG. 11. — Ramification cunículaire lymphatique du mésentère remplie de vibrions. (Obj. 1/15 mon., Oc. 2.)

FIG. 12. — Transformation sphérulaire des vibrions.

A. Vibrions transformés en granules, après une heure et demie de contact avec du sérum frais de cobaye neuf (à l'étuve à 37°).

B. Transformation granulaire totale des vibrions après une heure et demie de contact, à l'étuve à 37°, avec du sérum de cobaye immunisé. Les granulations vibrioniennes de toutes dimensions sont groupées et plongées dans un nuage de substance muqueuse, répandue par les mêmes vibrions. (Obj. imm. 1/15 mon., Oc. 6 comp.)

DE
LA VACCINATION CONTRE LES ÉTATS TYPHOÏDES
PAR LA VOIE BUCCALE ⁽¹⁾

par A. BESREDKA.

I. — Vaccination au moyen des virus vivants.

Les promoteurs de la vaccination antityphique n'ont pas encore déposé leur bilan de fin de guerre. Conduite sur une vaste échelle dans tous les pays belligérants, la campagne antityphique ne manquera point d'éclairer sur la valeur des vaccinations préventives. Qu'il nous soit permis d'ores et déjà de lever un coin du voile derrière lequel vont être réunis des diagrammes, des tableaux et toute une forêt de chiffres.

Il s'agit de quelques observations personnelles dont nous assumons l'entière responsabilité.

Ayant passé plus de deux ans (1914/15 — 1916/17) dans les secteurs les plus éprouvés par la fièvre typhoïde et paratyphoïde, nous eûmes un champ d'observation exceptionnel portant sur des milliers de malades. Orienté déjà par des recherches antérieures sur la valeur des vaccins chez l'animal, nous nous sommes efforcé, dès le début de l'épidémie, de nous rendre compte de l'efficacité des vaccins chez l'homme.

Voici ce que nous avons constaté :

Parmi les malades qui emplissaient nos pavillons, nous en avons rencontré qui n'avaient jamais reçu de vaccin ; nous en avons vu qui avaient été vaccinés d'une façon insuffisante ou depuis longtemps ; nous en avons vu aussi qui avaient été dûment vaccinés selon le rite prescrit et relativement peu de temps avant leur entrée à l'hôpital ; parmi ces derniers il y eut de grands malades, il y eut des cas mortels. Il est à peine besoin d'ajouter que, seuls, entraient en ligne de compte les malades qui présentaient une hémoculture positive.

Pour donner une idée de la fréquence de la fièvre typhoïde

(1) Voir les notes préliminaires dans les *C. R. de l'Acad. des Sciences*, t. 167, 29 juillet 1918 ; t. 168, 30 juin 1919 :

parmi les vaccinés, qu'il nous suffise de citer quelques chiffres, inédits encore, empruntés au laboratoire de bactériologie de Bar-le-Duc et que nous devons à l'obligeance de nos amis Pierre Hébert et Marcel Bloch. Sur 102 malades ayant présenté des bacilles d'Eberth dans le sang, 23 n'avaient pas été vaccinés, 38 avaient été vaccinés d'une façon insuffisante (1, 2, ou 3 injections) et 41 avaient reçu au moins 4 injections vaccinales.

Dans la suite, les statistiques se chargeront de dénombrer avec tous les détails ces différentes catégories, d'apporter des précisions. Pour le moment ce que nous voulons retenir, c'est que les vaccins couramment employés, c'est-à-dire morts, n'empêchent guère de contracter la fièvre typhoïde, qu'ils soient chauffés, étherés, sensibilisés, iodés ou huilés. Ces vaccins confèrent une immunité, certes, mais combien différente de celle que crée une atteinte naturelle de la maladie!

La solidité de cette dernière immunité n'a pas échappé aux cliniciens. De tout temps ceux-ci déclarent avoir rarement observé deux fois la fièvre typhoïde chez le même sujet.

Et ils ne se trompent pas. Le caractère massif de l'épidémie de l'Argonne nous a fourni l'occasion de nous en faire une idée personnelle. Nous fîmes une enquête parmi les hospitalisés ayant eu autrefois — cinq à vingt ans auparavant — la fièvre typhoïde. Nous ne primes en considération que les malades ayant présenté à leur entrée à l'hôpital des signes cliniques classiques et une hémoculture positive (1).

Le nombre des malades réunissant ces conditions — fièvre typhoïde ancienne, état typhoïde actuel, hémoculture positive — a été de 300 environ. L'époque à laquelle remonte l'enquête fut caractérisée par un rendez-vous de tous les états typhoïdes : les cas de dothiéntérie voisinaient avec ceux de la fièvre paratyphoïde B et surtout A.

Or, fait intéressant, chez tous nos anciens typhiques, l'hémoculture a révélé la présence du bacille paratyphique A ou B; chez aucun d'eux il n'a été trouvé de bacilles d'Eberth. Les récidives de fièvre typhoïde sont donc exceptionnelles pour ne pas dire inexistantes. En d'autres termes, contrairement à l'immunité conférée par les vaccinations artificielles, celle consé-

(1) Nous saisissons l'occasion d'exprimer nos remerciements à M. le médecin-major Lebœuf qui a eu la gracieuseté de nous faciliter l'enquête.

cutive à une atteinte naturelle est d'une solidité remarquable; elle est, selon toute probabilité, acquise pour le reste de la vie.

En cherchant à imiter la nature, ne saurait-on atteindre au même degré de perfection, aussi pour les vaccinations artificielles?

Il n'entre pas, certes, dans notre intention de faire contracter à l'homme, sous prétexte de le vacciner, la fièvre typhoïde si bénigne soit-elle, car avec du virus vivant donné par la bouche on aurait vite fait de dépasser le but. Mais ne saurait-on, en s'inspirant du principe qui préside à la vaccination naturelle, trouver un procédé ne comportant aucun aléa? Ne saurait-on, par exemple, en se plaçant dans des conditions spéciales, administrer un virus tué, par la voie buccale?

Des essais de vaccination par les virus tués ont été faits de différents côtés. En France, c'est à A. Lumière (1) que revient le mérite d'avoir persévéré dans cette voie; son entéro-vaccin a été largement employé surtout pendant ces dernières années.

*
*
*

Pour qui désire se rendre un compte exact de ce que peut la vaccination *per os*, il n'est tel que l'expérience sur l'animal. Aujourd'hui que nous savons réaliser expérimentalement l'infection typhique ou paratyphique, dans les conditions très voisines de celles observées dans la nature chez l'homme, le recours à l'animal est de rigueur. Rappelons (2) que dans le lapin préparé par la bile, nous possédons un réactif de sensibilité remarquable; c'est donc à lui que nous devons demander de nous édifier sur la valeur de tel ou tel mode de vaccination.

Le seul mode de vaccination qui nous occupe aujourd'hui est celui par voie buccale; nous nous réservons de revenir plus tard sur d'autres voies, en particulier, la voie sous-cutanée.

Au point de vue de la vaccination, existe-t-il une analogie entre l'homme et le lapin? En d'autres termes, le lapin ayant subi l'infection par la voie buccale acquiert-il dans la suite, à l'instar de l'homme, une immunité vis-à-vis d'une dose mortelle de virus?

(1) *C. R. Acad. des Sciences*, 19 janvier 1914; *Soc. thérap. de Paris*, 12 mai 1915.

(2) Ces *Annales*, août 1919, p. 557.

EXPÉRIENCE I. — On fait absorber *per os* à un lapin (A) des bacilles paratyphiques B vivants; six jours après, on le soumet à l'épreuve d'une dose mortelle de même virus; cette épreuve est pratiquée, comme toujours, par la voie veineuse et après une sensibilisation préalable au moyen de la bile.

Lapin A.

14/V. 2.050 gr.; reçoit *per os* 1/8 de culture paratyphique vivante sur gélose en boîte de Roux.

19/V et 20/V. Sensibilisation au moyen de la bile (suivant la technique indiquée antérieurement (1)).

20/V. 2.070 gr.; inoculation dans les veines de 1/10 de culture paratyphique de 24 h. sur tube de gélose.

21/V. Diarrhée profuse.

25/V. 1.650 gr.; 29/V. 1.300 gr.

30/V. Mort, 1.080 gr. (a perdu depuis l'inoculation 990 gr.). Plaques hémorragiques de place en place au niveau de l'intestin grêle. La bile donne une culture pure de bacilles paratyphiques B.

Lapin B.

Témoin.

19/V et 20/V. Sensibilisation au moyen de la bile.

20/V. 2.190 gr.; inoculation dans les veines de 1/10 de culture paratyphique de 24 h. sur tube de gélose.

21/V. Mort, 1.950 gr; train postérieur souillé de matières diarrhéiques. Aspect caractéristique de l'intestin: dilatation vasculaire des parois; trainées hémorragiques transversales au niveau du cæcum; contenu liquide de l'intestin grêle. Le sang donne une culture pure de bacilles paratyphiques.

Que conclure de cette expérience ?

Contrairement à toute attente, le fait d'avoir absorbé, six jours auparavant, des bacilles *vivants* n'empêche pas le lapin de résister mal à l'épreuve, si mal que presque aussitôt après l'inoculation du virus, il a de la diarrhée, il se cachectise et finit par succomber au bout de dix jours, après avoir perdu presque la moitié de son poids.

Cependant, si l'on prend en considération, que l'inoculation d'épreuve dans l'expérience citée est assez sévère pour tuer le lapin témoin, d'un poids supérieur (120 gr.), en moins de vingt-quatre heures, on peut se demander si l'intervalle de six jours qui, dans l'expérience, sépare l'ingestion de l'injection, est suffisant pour faire apparaître l'immunité. Peut-être le résultat eût-il été plus favorable l'intervalle étant plus long. Autrefois, chez la souris, nous avons observé, en effet, que l'immunité ne s'établissait, à la suite d'un repas paratyphique, qu'après un délai assez long et que « pendant les dix premiers jours qui suivent l'ingestion du virus — que celui-ci ait été chauffé,

(1) Ces *Annales*, t. XXXIII, p. 155.

vivant ou sensibilisé — les souris succombent à l'infection d'épreuve, tout comme les témoins (1) ».

Une nouvelle expérience s'imposait donc, dans laquelle l'épreuve aura été faite après un délai de plus de dix jours :

EXPÉRIENCE II.

Lapin A.

18/V. Reçoit par la bouche 1/7 de culture de bacilles paratyphiques vivants sur gélose en boîte de Roux.

29/V au soir et 30/V au matin, sensibilisation au moyen de la bile.

30/V, 1.960 gr.; inoculation dans les veines de 1/15 de culture paratyphique B sur tube de gélose.

31/V. Mort dans la journée. Lésions paratyphiques caractéristiques (2).

Lapin B.

Témoin.

29/V au soir et 30/V au matin, sensibilisation au moyen de la bile.

30/V, 1.990 gr.; inoculation dans les veines de 1/15 de culture paratyphique B sur tube de gélose.

1/VI. Trouvé mort le matin. Lésions paratyphiques caractéristiques (2).

Le lapin (A) eut beau se reposer, après le repas de bacilles paratyphiques vivants, pendant douze jours, il n'est pas devenu vacciné contre l'infection paratyphique mortelle.

Ces expériences ne laissent donc aucun doute : dans les conditions indiquées, le lapin ne se vaccine pas par la voie buccale ou si peu qu'il n'y a pas lieu d'en tenir compte (3).

*
*
*

Cette conclusion nous parut décevante parce que complètement inattendue. Quand on pense combien il est facile de vacciner la souris par la voie buccale (4), quand on pense qu'il suffit d'attendre une dizaine de jours après le repas paratyphique, pour que l'immunité apparaisse solide, on se résigne difficilement à un pareil échec chez le lapin.

Aussi avons-nous multiplié les expériences; nous nous adressâmes à des animaux préalablement sensibilisés par la bile. Bien nous en prit, car d'emblée les lapins ainsi préparés se

(1) Ces *Annales*, t. XXXII, p. 200.

(2) Voir ces *Annales*, août 1919, p. 560.

(3) Dans les expériences ultérieures, nous avons vu que, même après un délai de deux mois environ, l'immunité n'est pas acquise à la suite d'ingestion de virus vivant seul (voir l'expérience VIII).

(4) Ces *Annales*, t. XXXII, p. 200.

comportèrent tout différemment lors de l'épreuve par les veines. L'expérience montra, en effet, que l'ingestion du virus paratyphique vivant, précédée de celle de la bile, crée chez le lapin une résistance vis-à-vis de ce virus, tout comme chez la souris (Expérience III). Dans la suite, nous verrons que le lapin dûment préparé se laisse même plus facilement vacciner que la souris.

EXPÉRIENCE III. — Lapin A reçoit *per os* 10 cent. cubes de bile mélangée avec de la poudre de réglisse le 23/VII à 5 heures de l'après-midi; on le laisse à jeun. Le lendemain, à 10 heures du matin, on lui donne par la bouche 10 cent. cubes de bile mélangée à de la réglisse. A midi (24/VII), on lui administre *per os* 1/8 de culture de bacilles paratyphiques vivants sur gélose en boîte de Roux. On le remet ensuite à son régime ordinaire.

Le 31/VII, c'est-à-dire sept jours après, le lapin pèse 1.670 grammes. Bien qu'il ne soit pas complètement remis (il a perdu depuis le 23/VII près de 200 grammes), on décide de le soumettre à l'injection d'épreuve. Suivant la technique adoptée, on le sensibilise d'abord (le 31/VII et le 1/VIII), puis le 1/VIII, à midi, on lui inocule dans les veines 1/20 de culture paratyphique sur tube de gélose.

— Un lapin témoin B, 1.830 grammes, sensibilisé en même temps que le précédent, est inoculé le 1/VIII à midi dans les mêmes conditions (1/20 de culture dans les veines).

Le lapin A perd dans les premiers jours qui ont suivi l'inoculation jusqu'à 300 grammes. Il reprend ensuite et survit définitivement.

Le lapin B a de la diarrhée le lendemain de l'inoculation. Il meurt dans la nuit du 4 au 5 août. A l'autopsie (1.380 grammes), on trouve des lésions caractéristiques sur lesquelles nous jugeons inutile de nous étendre.

Donc, une atteinte bénigne de la fièvre paratyphoïde, consécutive à l'ingestion de virus vivant, chez le lapin sensibilisé, crée une immunité réelle. Cette immunité est telle que, lorsque dans la suite on soumet le lapin à une dose sûrement mortelle de virus — ce dernier fût-il même injecté dans la circulation générale — il résiste définitivement à l'infection.

De l'ensemble de ces expériences il se dégage un double enseignement :

1° L'ingestion de virus vivant n'est suivie d'immunité que chez les lapins ayant préalablement avalé de la bile;

2° Le lapin acquérant l'immunité dans les mêmes conditions que l'homme ayant subi la maladie, c'est-à-dire, par suite de l'infection buccale, il est permis d'espérer qu'un vaccin, qui aura fait ses preuves *per os* chez le lapin, pourra être appliqué avec succès chez l'homme.

II. — Propriétés du sérum chez les vaccinés « per os ».

Nous venons de constater combien est frappante l'analogie entre la maladie de l'homme et celle du lapin : chez l'un comme chez l'autre, une infection paratyphique *per os*, si bénigne soit-elle, a pour effet l'établissement d'une immunité spécifique; cette immunité s'étend à l'économie toute entière; elle est d'une solidité telle que l'animal est à même d'affronter une infection par la voie veineuse — la plus sévère entre toutes — sans y succomber.

Dans les deux cas, cette immunité relève selon toute vraisemblance, du même mécanisme. Nous avons donc ainsi un moyen de nous éclairer sur ce qui se passe chez l'homme.

La résistance remarquable que le lapin préparé par la bile acquiert, du fait d'avoir avalé du virus paratyphique, est-elle subordonnée à la production des anticorps ?

Tel fut le premier problème à éclaircir.

Lorsque, chez un lapin préparé et infecté *per os*, on examine le sang à divers intervalles, on constate ceci : dès le 5-15^e jour, suivant la dose, il apparaît dans le sang une quantité appréciable d'agglutinines spécifiques (1/600 — 1/800). Celles-ci augmentent en intensité les jours suivants et atteignent le maximum vers le 25^e jour. A ce moment-là il n'est pas rare de voir le sérum agglutiner le bacille paratyphique à 1 : 20.000. Nous avons eu des cas où le sérum agglutinait à 1 : 80.000. A cette hauteur le titre agglutinatif ne se maintient pas longtemps; il baisse rapidement tout en conservant, au moins pendant deux mois, le taux de 1 : 10.000 — 1 : 20.000. Même quatre mois après l'ingestion du virus, le sérum peut agglutiner encore à 1 : 1.000. Notons que le titre du sérum normal atteint à peine 1 : 50 — 1 : 100.

En même temps que le pouvoir agglutinant, on voit apparaître dans le sérum du lapin le pouvoir préventif. Les deux anticorps évoluent d'une manière à peu près parallèle. Si nous saignons le lapin trois semaines après qu'il a ingéré du virus, son sérum, injecté sous la peau de la souris, à la dose de 1/2-1/4 c. c., suffit pour la protéger contre dix doses mortelles

(1/100 de culture sur gélose) inoculées le lendemain dans le péritoine.

A la dose de 3 c. c., en injection sous-cutanée, ce sérum protège le lapin sûrement contre une dose rapidement mortelle (3/20 de culture sur gélose) de virus dans les veines. Les mêmes résultats ont été obtenus par nous sur des chevaux auxquels nous fîmes avaler, avec la précieuse collaboration de MM. Nicolas et Frasey, des boulettes composées de culture paratyphique, de bile et de poudre de réglisse.

Toutes ces expériences, sur lesquelles il serait long de nous étendre, nous ont amené à conclure que, quelle que soit la voie de la vaccination — qu'elle soit sous-cutanée ou intrabuccale — c'est toujours grâce aux anticorps que l'animal acquiert son immunité.

Cette conclusion, qui s'imposa à nous avec toute la force de l'adage *post hoc, propter hoc*, a été, en effet, la nôtre pendant de longs mois. Elle ne l'est plus aujourd'hui.

*
* *

Lorsque, deux mois après la première ingestion de virus, on reprend le lapin ou le cheval, qu'on leur redonne une nouvelle ration de virus, et que l'on répète l'opération après un nouvel intervalle de deux mois, la recherche des anticorps ne manque pas d'être instructive.

Le pouvoir agglutinant ? Du taux primitif de 1 : 20.000, il tombe, malgré les ingestions répétées de virus, à 1 : 200 — 1 : 400.

Le pouvoir préventif ? Il n'existe plus : qu'il s'agisse du sérum de lapin ou de cheval, il ne protège pas plus maintenant que ne ferait le sérum de lapin ou de cheval normal.

Le lapin qui avait ingéré du virus à plusieurs reprises et qui s'était dépouillé petit à petit de ses anticorps, a-t-il perdu son immunité propre ? Point du tout : inoculé dans les veines avec une dose sûrement mortelle, il en triomphe sans peine.

Donc, le lapin reste vacciné et cependant il ne possède plus d'anticorps préventifs.

S'il en est ainsi, la question se pose de nouveau quant à la valeur des anticorps constatés dans le sérum à la suite de la première ingestion de virus. Ont-ils été réellement l'expression de

l'immunité ou bien leur formation n'a-t-elle été qu'un phénomène concomitant de cette dernière ?

Sans hésitation nous penchons pour la seconde alternative. Nous nous imaginons, en effet, que lors de la première ingestion, une partie du virus fait effraction à travers la paroi intestinale et pénètre sous forme d'endotoxine soluble dans le sang ; de là, apparition des anticorps dont il a été question. L'autre partie du virus reste dans l'intestin ; elle arrive au contact des follicules clos mis à nu par la bile et a pour effet la vaccination de l'intestin.

Une seconde ingestion a lieu ; qu'arrive-t-il ?

La paroi intestinale vaccinée, c'est-à-dire devenue imperméable au virus, ne laisse plus rien passer dans le sang. Les anticorps, qui y étaient auparavant, s'éliminent peu à peu. Quant à la résistance locale, le nouvel apport de virus, précédé de bile, ne fait que la renforcer.

Et ainsi de suite : à chaque nouvelle ingestion de virus, la barrière intestinale devient de plus en plus étanche. Pendant ce temps, les anticorps circulant dans le sang continuent à s'en aller. Nous concevons donc parfaitement un animal activement et solidement vacciné, ne possédant pas trace d'anticorps dans ses veines.

Rappelons qu'en microbiologie c'est l'opinion inverse qui prévaut : non seulement on ne sait pas dissocier l'immunité et les anticorps, mais on va jusqu'à chercher dans les agglutinines et les sensibilisatrices la mesure de l'immunité.

Nous ne saurions trop nous élever contre cette conception, qui n'est pas seulement erronée dans bien des cas, mais, en plus, de nature à conduire à des erreurs regrettables, comme nous allons le voir.

Les exemples de l'absence de parallélisme entre l'immunité et les anticorps ne sont pas rares. Nous en avons observé plusieurs au cours de ces recherches.

Ainsi, chez le lapin *non sensibilisé* par la bile, l'ingestion de virus paratyphique vivant déclanche une production abondante d'agglutinines, tant spécifiques que non spécifiques. Il n'est pas du tout rare de constater chez ces animaux le taux de l'agglutination vis-à-vis du bacille paratyphique, atteindre 1 : 20.000. Fait curieux, leur sérum a le don d'agglutiner assez

fortement (1 : 8.000) aussi le bacille d'Eberth. Or, malgré ces agglutinines, spécifiques et non spécifiques, dès que l'on soumet ces lapins à l'inoculation du virus paratyphique ou du virus typhique, alors même que l'on a soin de s'en tenir aux doses minima mortelles, ils succombent invariablement dans le même délai que les lapins neufs.

Dans le même ordre d'idées, l'homme ayant traversé une fièvre typhoïde nous fournit également un exemple d'indépendance de l'immunité et des anticorps. L'homme ne garde-t-il pas, à la suite d'une atteinte, une immunité aussi durable que lui, alors que son sang se trouve frustré de ses anticorps au bout d'un temps relativement court après la maladie?

L'indépendance des deux phénomènes — apparition des anticorps et celle de l'immunité — s'observe aussi chez le lapin. Lorsqu'on lui fait avaler des cultures paratyphiques B chauffées, on ne voit pour ainsi dire pas apparaître d'anticorps dans le sang. Tout au plus l'animal présente-t-il un pouvoir agglutinant allant, au maximum à 1 : 400 — 1 : 800 ; exceptionnellement nous avons observé le titre de 1 : 2.400. Les anticorps préventifs font défaut. Ces phénomènes se passent d'une manière sensiblement égale chez le lapin non préparé par la bile et chez le lapin préparé.

L'ingestion de virus tué ne s'accompagnant pratiquement d'aucune production d'anticorps, *a priori* il aurait dû paraître inutile d'escompter un résultat quelconque du fait de cette ingestion. Or, si nous avons persisté dans cette croyance, nous serions passé à côté d'un phénomène important, tant par sa signification théorique que par les applications pratiques. Nous voulons parler de la vaccination par la voie buccale au moyen de cultures chauffées.

III. — Vaccination au moyen des virus tués.

Pour nous faire une idée de ce qui se passe dans le sérum des lapins auxquels on fait avaler des corps de microbes, il a fallu faire varier les virus (bacilles typhiques et paratyphiques), leur préparation (cultures vivantes et chauffées), les doses à administrer, et l'animal receveur (lapins normaux et sensibilisés).

Au cours de ces multiples expériences notre attention fut mise en éveil par deux faits, insignifiants en eux-mêmes, mais qui, rapprochés, devinrent le point de départ de toutes les recherches qui suivirent.

Nous avons constaté (voir plus bas l'expérience IV) qu'un lapin auquel on administre *per os* des bacilles paratyphiques vivants, ne produit pas les agglutinines de la même façon, suivant qu'il est neuf ou qu'il a absorbé autrefois des bacilles paratyphiques chauffés.

A cette occasion nous nous sommes rappelé avoir observé, bien des mois auparavant (voir l'expérience V), une différence de même ordre entre les lapins, suivant qu'ils avaient ingéré des bacilles chauffés seuls ou des bacilles chauffés avec de la bile.

C'est le rapprochement de ces deux expériences qui nous a mis sur la piste des vaccinations *per os*.

Voici les deux expériences en question.

EXPÉRIENCE IV.

Lapin A.	Lapin B.
14/V. Reçoit <i>per os</i> , après préparation biliaire, 1/5 de culture paratyphique chauffée (60°-1 h.) en boîte de Roux.	Témoin.
3/VI. Le sérum du lapin n'agglutine pas le bacille paratyphique (à peine 1/50).	
7/VI. 2.100 gr.; reçoit <i>per os</i> 2/3 de culture paratyphique vivante sur gélose en boîte de Roux.	7/VI. 2.150 gr.; reçoit <i>per os</i> 2/3 de culture paratyphique vivante sur gélose en boîte de Roux.
22/VI. Le sérum du lapin A agglutine le bacille paratyphique B à 1 : 500 au maximum.	22/VI. Le sérum du lapin B agglutine le bacille paratyphique B à 1 : 10.000.

Cette expérience peut se résumer ainsi : deux lapins (A et B)

sont soumis à l'ingestion d'une très forte dose de virus paratyphique vivant. Quinze jours plus tard, on constate que le sérum de l'un d'eux (A) est vingt fois moins agglutinant que le sérum de l'autre. Ce qui différencie, au premier abord, ce lapin (A) de l'autre, c'est que, trois semaines auparavant, il a avalé une certaine quantité de bacilles paratyphiques chauffés.

EXPÉRIENCE V.

Lapin A₁

26/XII. 1950 gr.; reçoit par la bouche, après préparation par la bile, un quart de culture paratyphique chauffée (60°-1 h.) en boîte de Roux.

8/I. Le sérum du lapin n'agglutine pas le bacille paratyphique B.

11/I. Reçoit *per os* 1/5 de culture paratyphique vivante sur gélose en boîte de Roux.

1/II. Le sérum du lapin agglutine le bacille paratyphique B à 1 : 500.

Lapin B₁

26/XII. 2.000 gr.; reçoit par la bouche, sans être préparé par la bile, 1/4 de culture paratyphique chauffée (60°-1 h.) en boîte de Roux.

8/I. Le sérum de lapin n'agglutine pas le bacille paratyphique B.

11/I. Reçoit *per os* 1/5 de culture paratyphique vivante sur gélose en boîte de Roux.

1/II. Le sérum du lapin agglutine le bacille paratyphique B à 1 : 5.000.

Il ressort de cette expérience (V) que le fait d'avoir ingéré auparavant des bacilles chauffés ne sepercute sur l'agglutination que si cette ingestion est précédée de celle de bile. Le lapin B₁ qui a absorbé des bacilles chauffés, sans bile, réagit ultérieurement, lors de l'ingestion de virus, à peu près comme un lapin neuf (comparer le lapin B de l'expérience précédente (Expérience IV)).

Des deux expériences comparées, il se dégage : 1° que l'ingestion du virus paratyphique vivant provoque une réaction agglutinante très marquée, et sensiblement égale, chez le lapin neuf et chez le lapin soumis auparavant à un repas de bacilles chauffés seuls ; 2° que cette réaction agglutinante est dix à vingt fois plus faible chez le lapin dont le premier repas paratyphique avait été assaisonné de bile.

Si nous admettons, comme nous en avons le droit, que lors de l'ingestion du virus vivant la réaction agglutinante est d'autant plus marquée, qu'il passe une plus grande quantité de virus de l'intestin dans le sang, nous devons conclure que les lapins (A et A₁) ayant un pouvoir agglutinant faible (1 : 500) laissèrent passer moins de virus dans le sang que les lapins (B et B₁) ayant un pouvoir agglutinant très fort (1 : 5.000-1 : 10.000).

D'où vient cette différence de perméabilité entre les deux catégories de lapins ? Nous n'en voyons qu'une raison : c'est que les lapins de la première catégorie (A et A₁) eurent, par suite de l'ingestion antérieure de la bile et des bacilles paratyphiques chauffés, la paroi de l'intestin *vaccinée* vis-à-vis du virus vivant.

Comme nous l'avons montré (4), c'est l'intestin, dans les infections typhique, paratyphique et dysentérique, qui décide du sort de l'animal. Si une vaccination intestinale existe effectivement, elle doit comporter nécessairement la vaccination de l'organisme tout entier. En d'autres termes, l'imperméabilisation de l'intestin, qui se manifeste par la non-production des agglutinines, doit se traduire par la vaccination de l'animal tout entier.

Tel fut l'enchaînement d'idées suggérées par l'inégalité des réactions agglutinantes. Restait à savoir, si ces déductions sont conformes à la réalité.

*
* *

Rappelons qu'au début de ce travail (Expériences I et II), en essayant de vacciner *per os* le lapin sans préparation préalable, au moyen des cultures vivantes, nous n'avons enregistré que des insuccès. A plus forte raison, on devait s'attendre à un échec, en cherchant à vacciner au moyen de cultures chauffées. C'est ce qui arriva en effet. La déduction tirée des expériences d'agglutination (Expériences IV et V) se trouva, par contre, pleinement justifiée par l'expérience :

EXPÉRIENCE VI.

<i>Lapin A.</i>	<i>Lapin B.</i>	<i>Lapin C (témoin).</i>
6/II. 2.070 gr.; reçoit <i>per os</i> , après préparation par la bile, 1/4 de culture paratyphique B chauffée (60°-1 h.) sur gélose en boîte de Roux.	6/II. 2.150 gr.; reçoit <i>per os</i> , sans préparation préalable, 1/4 de culture paratyphique B chauffée (60°-1 h.) sur gélose en boîte de Roux.	5/II. 6/II. Ingestion de la bile seule, sans culture.
27/II. 2.420 gr.; inoculation dans les veines, après sensibilisation par la bile, de 1/15 de culture paratyphique B sur tube de gélose.	27/II. 2.520 gr.; inoculation dans les veines, après sensibilisation par la bile, de 1/15 de culture paratyphique B sur tube de gélose.	27/II. 2.350 gr.; inoculation dans les veines, après sensibilisation par la bile, de 1/15 de culture paratyphique B sur tube de gélose.
Survit.	2/III. Mort d'infection paratyphique caractéristique.	3/III. Mort d'infection paratyphique caractéristique.

(4) Ces *Annales*, 1919, p. 301, 557.

En résumé : deux lapins (A et B) ont absorbé par la bouche des cultures paratyphiques chauffées, avec cette différence qu'un des lapins (A) a pris de la bile en plus. Trois semaines plus tard, les deux lapins (A et B), ainsi qu'un témoin (C), sont soumis à l'épreuve intraveineuse avec une dose mortelle de virus. Le témoin (C) meurt. Meurt également celui des deux lapins (B) qui avait absorbé la culture chauffée seule, sans bile, bien que de poids supérieur au témoin. Seul survit le lapin (A) qui avait absorbé de la bile, en plus de la culture chauffée.

Pour éviter des redites, citons une expérience de même ordre, mais portant sur des *bacilles d'Eberth*.

EXPÉRIENCE VII.

Lapin A.	Lapin B.	Lapin C.
11/IV. 1.620 gr.; reçoit <i>per os</i> , avec de la bile, près de 1/3 de culture chauffée (60°-1 h.) sur gélose en boîte de Roux.	11/IV. 1.600 gr.; reçoit <i>per os</i> , sans bile, près de 1/3 de culture typhique chauffée (60°-1 h.) sur gélose en boîte de Roux.	
14/IV. 1.550 gr.	14/IV. 1.550 gr.	Témoin.
16/IV. 1.570 gr.; reçoit <i>per os</i> la même dose que le 11/IV.	16/IV. 1.650 gr.; reçoit <i>per os</i> la même dose que le 11/IV.	
22/IV. 1.650 gr.	22/IV. 1.700 gr.	
29/IV. 1.650 gr.; ino- culation dans les veines de 1/40 de culture typhi- que vivante sur gélose en boîte de Roux.	29/IV. 1.700 gr.; ino- culation dans les veines de 1/40 de culture typhi- que vivante sur gélose en boîte de Roux.	29/IV. 2.000 gr.; ino- culation dans les veines de 1/40 de culture typhi- que vivante sur gélose en boîte de Roux.
30/IV. 1.430 gr.	30/IV. 1.510 gr.	30/IV. 1.750 gr.
2/V. 1.370 gr.	2/V. 1.320 gr.	2/V. 1.580 gr.
3/V. 1.350 gr.	3/V. 1.250 gr.	3/V. 1.500 gr.
5/V. 1.250 gr.	5/V. 1.150 gr.; diar- rhée profuse.	5/V. 1.300 gr.
6/V. 1.350 gr.	6/V. 1.050 gr.; para- lysie.	6/V. 1.200 gr. Mort avec lésions caractéris- tiques.
7/V. 1.320 gr.	7/V. Mort. Lésions	
12/V. 1.350 gr.	caractéristiques (1).	
20/V. 1.670 gr.		
Survit.		

Dans ses grandes lignes, cette expérience avec des bacilles typhiques est calquée sur la précédente. Elle comporte les mêmes conclusions.

Nous voyons, en effet, que sur deux lapins (A et B), soumis à la même préparation microbienne, seul se montre vacciné celui

(1) Voir ces *Annales*, août 1919, p. 563.

(A) qui est préparé au moyen de la bile. Le lapin (B) n'ayant pas eu de bile accuser, il est vrai, par rapport au témoin (C) une légère résistance ; il vit aussi longtemps que ce dernier, bien que pesant 300 grammes de moins : il finit par mourir et cela à peu près en même temps que le témoin.

Pour clore ce chapitre, citons une expérience dont l'intérêt réside dans sa durée et dans le nombre de repas microbiens absorbés.

EXPÉRIENCE VIII.

Lapin A.

7/V. 1.600 gr. ; reçoit par la bouche de la *bile*, puis 1/4 de culture paratyphique chauffée (60°-1 h.) sur gélose en boîte de Roux.

4/VI. 1.510 gr. ; reçoit *per os* de la bile, puis 1/2 culture paratyphique chauffée (60°-1 h.) sur gélose en boîte de Roux.

12/VI. 1.470 gr. ; reçoit *per os* la même dose que précédemment.

21/VI. 1.800 gr. ; reçoit *per os* un peu plus de 1/3 de culture paratyphique *vivante* en boîte de Roux.

7/VII. 2.400 gr. ; reçoit *per os* de la bile, puis 1/5 de culture paratyphique chauffée (60°-1 h.) sur gélose en boîte de Roux.

15-VIII. 2.300 gr. , après sensibilisation préalable au moyen de la bile, inoculation dans les veines de 1/5 de culture paratyphique vivante sur gélose en tube.

16/VIII. 2.130 gr.

17/VIII. 2.030 gr.

18/VIII. 2.000 gr.

19/VIII. 1.950 gr. ; 20/VIII. 1.900 gr.

21/VIII. 1.960 gr. ; 22/VIII. 2.020 gr.

Lapin B.

7/V. 2.020 gr. ; reçoit par la bouche, *sans bile*, 1/4 de culture paratyphique chauffée (60°-1 h.) sur gélose en boîte de Roux.

4/VI. 2.400 gr. ; reçoit *per os* 1/2 culture paratyphique chauffée (60°-1 h.) sur gélose en boîte de Roux.

12/VI. 2.420 gr. ; reçoit *per os* la même dose que le 4. VI.

21/VI. 2.620 gr. ; reçoit *per os* un peu plus de 1/3 de culture paratyphique *vivante* en boîte de Roux.

7/VII. 3.120 gr. ; reçoit *per os* 1/5 de culture paratyphique chauffée (60°-1 h.) sur gélose en boîte de Roux.

15/VIII. 2.880 gr. ; après sensibilisation préalable au moyen de la bile, inoculation dans les veines de 1/5 de culture paratyphique vivante sur gélose en tube.

16/VIII. 2.730 gr.

17/VIII. 2.650 gr.

18/VIII. 2 550 gr.

19/VIII. mort, 2.470 gr. Autopsie : sang stérile ; bile : culture pure de bacilles paratyphiques B.

Un lapin neuf (C), 2.480 gr., inoculé le 15/VIII dans les mêmes conditions que les deux autres, est mort le lendemain avec des lésions caractéristiques.

Cette expérience peut se résumer ainsi : deux lapins reçoivent, en l'espace de trois mois, cinq repas microbiens, tous abondants, dont un constitué par des bacilles vivants. Au moment de l'épreuve intraveineuse qui est sévère — le témoin succombe en moins de vingt-quatre heures — on constate une différence

notable de poids (580 grammes) en faveur du lapin (B) ayant absorbé des cultures seules, sans bile.

Malgré cette supériorité de poids — elle compte, en général, beaucoup dans la résistance des lapins à l'infection paratyphique — malgré les cinq repas abondants de microbes, le lapin (B) meurt d'infection quatre jours après l'inoculation, tandis que le lapin (A), traité de la même façon, mais avec de la bile en plus, a une survie définitive.

Chez la plupart de nos lapins, soit qu'on les ait sensibilisés à l'égard du virus vivant, soit qu'on les ait préparés en vue de la vaccination par les cultures chauffées, le mode d'administration de la bile a été le même, celui décrit dans le mémoire précédent : deux ingestions de bile, séparées d'une période de jeûne de dix-huit heures.

Chez les souris, nous avons suivi une technique plus simple. Nous leur avons fait ingérer la bile et la culture *en même temps*, et l'effet vaccinant a été aussi parfait que chez les lapins. Pour leur faire accepter ce mélange qui est amer, on est obligé de les laisser jeûner pendant vingt-quatre heures. La pénurie d'animaux nous a empêché d'essayer cette technique chez les lapins.

Pour nous résumer : *les animaux ont beau absorber des bacilles typhiques ou paratyphiques une fois (Expérience VI), deux fois (Expérience VII) ou même cinq fois (Expérience VIII), que ces bacilles soient morts ou vivants, il n'en résulte pas d'immunité.*

Par contre, une seule ingestion des cultures chauffées, typhiques ou paratyphiques, accompagnée de bile, suffit pour conférer une immunité solide contre l'infection mortelle, immunité s'établissant comme nous allons le voir, en très peu de temps.

Nous avons procédé au cours de ces recherches à des essais de vaccination mixte, avec des bacilles typhiques, paratyphiques et dysentériques (Shiga) mélangés. Nous ne rapporterons pas ces expériences pour ne pas trop allonger le mémoire ; faisons remarquer que les résultats de cette vaccination mixte chez des lapins ne le cèdent en rien à ceux relatés plus haut.

Sommes-nous en présence d'un procédé de vaccination, susceptible d'être appliqué chez l'homme, parce qu'innocent et imitant ce qui se passe dans la nature ?

Nous avons tout lieu de l'espérer.

IV. — Mécanisme de l'immunité acquise *per os*.

Si pendant longtemps nous avons été convaincu, avec la totalité des bactériologistes, que l'immunité antityphique était liée à la présence des anticorps dans le sang, cela n'est plus notre conviction aujourd'hui. Pourtant, au début de ces recherches, nous avons été d'autant plus fondé à croire au rôle des anticorps, que dans le sérum de nos animaux en expérience (lapin, cheval) infectés par la bouche, nous les avons constatés d'une façon constante et abondante. En effet, les lapins ayant survécu à une atteinte d'infection paratyphique, partant vaccinés, étaient bel et bien porteurs d'agglutinines et d'anticorps préventifs ; tout conspirait donc en faveur du rôle de ces derniers.

Or, sous la pression des faits, nous sommes contraints aujourd'hui de formuler des réserves. Nous avons vu depuis que, à la suite des réinfections des lapins *per os* avec du virus paratyphique, les anticorps, au lieu d'augmenter, diminuaient dans le sérum, puis finissaient par en disparaître complètement. Pendant ce temps, à chaque nouvelle ingestion de virus, l'immunité propre des lapins ne faisait que croître. Force fut donc de conclure que la teneur du sérum en anticorps, au cours de la vaccination *per os*, ne marchait pas de pair avec le degré de l'immunité.

Nous avons vu ensuite que, dans certains cas, notamment lors de l'ingestion de cultures vivantes sans bile, les lapins fabriquaient des anticorps, sans pour cela devenir immunisés. Nous avons vu, enfin, que le meilleur mode de vaccination, celui qui consiste à faire ingérer des bacilles chauffés avec de la bile, ne comporte pas du tout la production d'anticorps dans le sérum.

Nous fûmes ainsi amené à conclure que si, en cas de vaccination *per os*, les anticorps participent à l'établissement de l'immunité, ce ne sont certainement pas ceux que nous avons l'habitude de rencontrer dans le sérum.

Peut-être les anticorps qui assurent l'immunité à nos lapins résident-ils ailleurs ? Ne seraient-ils pas fabriqués au niveau de l'intestin, l'organe le plus sensible au virus ? Nous sommes même à nous demander, s'il n'y aurait pas lieu de renoncer à l'idée des anticorps et de chercher la cause de l'immunité dans

la vaccination de certaines cellules de la paroi intestinale, des follicules clos, par exemple, qui sont constitués par les globules blancs ?

Pour notre part, c'est cette dernière conception qui nous paraît la plus vraisemblable ; elle l'est devenue davantage pour nous depuis que nous avons constaté, avec quelle rapidité s'établissait l'immunité à la suite de la vaccination par la voie buccale, rapidité qui paraît exclure l'intervention des anticorps (Voir l'expérience IX).

EXPÉRIENCE IX.

<i>Lapin A.</i>	<i>Lapin B.</i>	<i>Lapin C.</i>
8/VII. 1.980 gr.; reçoit <i>per os</i> , après préparation par la bile, 1/3 de culture paratyphique chauffée (60°-1 h.) en boîte de Roux.	8/VII. 2.290 gr.; reçoit <i>per os</i> , sans bile, 1/3 de culture paratyphique chauffée (60°-1 h.) en boîte de Roux.	7/VII et 8/VII. 2.370 gr. Reçoit <i>per os</i> de la bile, sans culture.
11/VII. 1.980 gr.; inoculation dans les veines, après sensibilisation par la bile, de 1/9 de culture paratyphique vivante sur tube de gélose.	11/VII. 2.340 gr.; inoculation dans les veines, après sensibilisation par la bile, de 1/9 de culture paratyphique vivante sur tube de gélose.	11/VII. 2.360 gr.; inoculation dans les veines, après sensibilisation par la bile, de 1/9 de culture paratyphique vivante sur tube de gélose.
12/VII. 1.670 gr. (pas de diarrhée).	12/VII. 2.120 gr. (diarrhée).	12/VII. 2.150 gr. (diarrhée).
18/VII. 1.660 gr.; survit définitivement, malgré une lésion auriculaire qui provoque une attitude vicieuse de la tête.	21/VII. 1.200 gr. Mort.	14/VII. 1.800 gr. Mort.
Constatations anatomiques et bactériologiques caractéristiques.		

En résumé : trois lapins sont préparés par la voie buccale en même temps : un (A) reçoit des bacilles chauffés et de la bile ; un autre (B) reçoit des bacilles chauffés seuls ; un troisième (C) reçoit de la bile seule. Trois jours après, les trois lapins sont soumis à l'inoculation dans les veines d'une dose mortelle de virus paratyphique.

Les deux lapins qui avaient reçu soit des bacilles chauffés seuls, soit de la bile seule, sont morts ; celui qui a survécu définitivement, malgré son poids relativement faible par rapport à celui des deux autres, est le lapin (A) qui a été vacciné trois jours auparavant avec des bacilles chauffés et de la bile.

L'immunité s'est donc établie dans les trois jours qui suivirent l'ingestion du vaccin.

Cette immunité est-elle le fait des anticorps ? Ne connaissant pas d'exemple de production des anticorps dans un délai aussi limité, nous ne saurions nous prononcer. Ce qui est certain, c'est que la réaction de défense — quel qu'en soit d'ailleurs le mécanisme — n'a pas lieu dans le sang ; elle s'accomplit ailleurs.

*
* *

En étudiant l'immunité antidysentérique (1) du lapin, acquise après l'ingestion des cultures dysentériques mortes, nous conclûmes qu'elle était de nature locale, intestinale.

C'est à la même conclusion que nous fûmes amené — mais par une voie différente — pour ce qui concerne l'*immunité naturelle* du lapin vis-à-vis des virus typhique et paratyphique (2).

Ce sera notre conclusion aussi en ce qui concerne l'*immunité acquise* vis-à-vis de ces deux virus.

En effet, pour réaliser cette immunité, nous n'avions qu'à faire intervenir, toutes conditions égales d'ailleurs, le pouvoir désquamant de la bile. Celle-ci nous paraît faire office d'agent de liaison entre les microbes ingérés et les cellules « sensibles » ou « réceptrices » de la paroi, abritées derrière la couche muqueuse. En vertu de ses propriétés décapantes, la bile produit une brèche au niveau de cette dernière et établit ainsi le contact entre les cellules en question — les follicules clos, probablement — et les microbes ; de là les diverses modalités de l'infection ou de l'immunité, que nous allons passer rapidement en revue.

Nous savons que le lapin normal, non préparé par la bile, est indifférent à l'ingestion de bacilles typhiques ou paratyphiques, que ceux-ci soient morts ou vivants. Cette indifférence est due, à notre avis, à ce que la muqueuse, qui tapisse la paroi intestinale, s'interpose entre les microbes et les cellules sensibles. Ne pouvant pas atteindre ces dernières, les microbes ingérés parcourent le canal intestinal, sans affecter l'animal ; de là l'*immunité naturelle*.

(1) Ces *Annales*, 1919, p. 314.

(2) *Ibid.*, 1919, p. 568.

Passons maintenant aux lapins préparés par la bile et examinons comment ils réagissent suivant qu'on leur administre du virus vivant ou du virus mort.

Soit un lapin préparé, auquel on fait absorber du virus *vivant*. Arrivé à la hauteur de l'intestin grêle, le virus, profitant de la brèche dans la muqueuse, atteint directement les cellules réceptrices, mises à découvert par l'action de la bile.

Deux cas peuvent se présenter : ou la dose de virus est très forte, et alors l'appareil récepteur se laissant déborder, le virus se répand au loin et provoque l'infection mortelle ; ou bien, le virus est en quantité faible, et dans ce cas les cellules réceptrices l'arrêtent, le détruisent, le digèrent, et en le faisant, se vaccinent. Une nouvelle infection viendrait-elle à surgir dans la suite — par la voie digestive ou veineuse, — la totalité ou la majeure partie de virus nouvellement arrivé serait retenue par les cellules réceptrices, devenues vaccinées.

Soit un lapin préparé, auquel on fait ingérer du virus *mort*. Comme tout à l'heure, la couche épithéliale de l'intestin étant ébréchée, le virus entre directement en communication avec l'appareil récepteur ; celui-ci happe au passage les microbes qui descendent le long du canal intestinal. L'englobement des microbes, suivi de digestion, aboutit à la vaccination de l'intestin, qui est aussi celle de l'organisme entier.

La muqueuse de revêtement de la paroi intestinale est donc une barrière remplissant un double rôle : fort utile pour assurer l'immunité naturelle, cette barrière est un obstacle à l'établissement de l'immunité artificielle. Pour réaliser celle-ci, il faut mettre les microbes à la portée immédiate de l'appareil récepteur, il faut donc commencer par abattre la barrière qui les en sépare. Nous utilisâmes à cet effet la bile, mais nous concevons la possibilité d'atteindre le même but par d'autres moyens. Rappelons, en effet, que pour vacciner *per os* contre les bacilles de Shiga, nous n'avions nullement besoin de bile : c'est que les bacilles dysentériques ont eux-mêmes à l'égard de la muqueuse intestinale un pouvoir décapant très marqué.

Il n'en est pas de même des bacilles typhiques ou paratyphiques ; à ceux-ci il faut adjoindre la bile, attendu que par leurs propres moyens ils ne sauraient se frayer un passage vers les cellules réceptrices, du moins chez le lapin.

Et il doit exister dans la nature d'autres microbes qui sont dans le même cas : simplement absorbés par la bouche, ils traversent le canal intestinal sans laisser aucune trace, alors que, s'ils avaient suivi un canal dûment préparé, ces microbes n'auraient pas manqué de conférer l'immunité à leur hôte.

Conclusions.

1° La vaccination contre les états typhoïdes par la voie sous-cutanée confère à l'homme une immunité bien inférieure à celle qui suit une fièvre typhoïde contractée par la voie buccale.

2° Chez le lapin, l'infection au moyen du virus vivant par la voie buccale ne confère pas d'immunité (Expérience I). L'immunité n'apparaît pas, contrairement à ce qui se passe chez la souris, alors même que l'intervalle entre l'absorption du virus et l'épreuve est de plus de dix jours (Expérience II).

3° Par contre, le lapin chez lequel l'infection par la voie buccale est précédée d'ingestion de bile, se comporte comme l'homme qui a eu la fièvre typhoïde : il acquiert une immunité solide (Expérience III).

4° L'examen du sérum, chez le lapin vacciné par la bouche — au moyen du virus vivant après sensibilisation préalable —, révèle les mêmes anticorps que lors des vaccinations par toute autre voie.

5° Au cours de l'immunisation par la bouche, ces anticorps disparaissent du sang. L'immunité acquise est donc indépendante de la teneur du sérum en anticorps. Aucun parallélisme n'existe, d'ailleurs, entre les deux phénomènes : l'ingestion du virus vivant, sans bile, crée des anticorps sans créer l'immunité ; l'inverse se produit lors de l'ingestion du virus chauffé, avec bile.

6° L'ingestion du virus vivant est suivie d'une forte production d'agglutinines, aussi bien chez le lapin neuf que chez le lapin ayant absorbé auparavant des bacilles chauffés seuls. Cette production d'agglutinines, à la suite de l'ingestion de virus vivant, est beaucoup moindre chez le lapin qui avait absorbé autrefois des bacilles chauffés et de la bile (Expérience IV et V). Cette différence tient à la perméabilité de l'intestin vis-à-vis de l'antigène chez les deux premiers, et à sa relative imperméabilité chez le dernier.

7° L'imperméabilisation de l'intestin est l'expression de sa vaccination locale : le lapin dont l'intestin est devenu imperméable vis-à-vis du virus typhique ou paratyphique est un lapin vacciné (Expériences VI et VII).

8° Les repas microbiens ont beau être multipliés, ils peuvent être constitués par du virus vivant ou chauffé, l'animal n'en tire aucun bénéfice. Par contre, un unique repas de virus chauffé, assaisonné de bile, assure au lapin une immunité solide (Expérience VIII).

9° L'immunité consécutive à la vaccination par la bouche apparaît avec une grande rapidité (Expérience IX), ce qui rend peu probable la participation des anticorps.

10° Tout comme l'immunité naturelle, l'immunité artificielle vis-à-vis des virus typhique et paratyphique repose sur celle de la paroi intestinale : elle est d'essence locale. Le mécanisme de l'immunité — aussi bien naturelle qu'acquise — s'explique par le jeu de la barrière, que la muqueuse intestinale oppose au virus, et qui, selon le cas, est tantôt intacte, tantôt renversée par la bile.

TABLE DES MATIÈRES

<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Étude sur le pouvoir antitryptique du sérum sanguin. — I. Ses valeurs limites; leur expression numérique. — II. Le mouvement de la protéolyse dans un milieu « gélatine-trypsine-sérum », par L. LAUNOY.	4
La diffusibilité du virus rabique, par P. RENLINGER. . . .	28
Épilogue, par OLGA METCHNIKOFF	53
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Sur l'excrétion des bacilles tuberculeux par l'intestin et par les voies biliaires, par A. CALMETTE	60
Le zinc constituant cellulaire de l'organisme animal. Sa présence et son rôle dans le venin des serpents, par C. DELEZENNE	68
D ^r ROUX. — André Chantemesse	137
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Recherche d'une solution purement minérale capable d'assurer l'évolution complète du maïs cultivé à l'abri des microbes, par P. MAZÉ. . .	139
Nouvelle préparation d'un calomel très dissociable, par PAUL DURET	174
Formule modifiée de pommade prophylactique au calomel léger et très dissociable, par PAUL DURET.	177
Préparation aqueuse stable de calomel dissociable injectable, par PAUL DURET.	181
Polymorphisme et déterminisme morphogénique du cryptocoque de Rivolta, par A. BOQUET et L. NÈGRE. . .	184
Étude expérimentale sur la thérapie de la tuberculose, par le D ^r G. VOLPINO	191

Recrudescence de la peste bovine en Égypte. Extinction rapide d'un foyer par l'immunisation active des contaminés; innocuité absolue du sang pestueux contenant des piroplasmes utilisé au cours des vaccinations; susceptibilité des bovidés égyptiens à la peste bovine; persistance, au delà de cinq années, de l'immunité acquise à la suite des vaccinations antipestiques, par PIOT BEY.	197
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Metchnikovellidæ et autres protistes parasites des grégarines d'Annélides, par M. CAULLERY et F. MESNIL.	209
Diagnose pigmentaire du bacille pyocyanique, par C. GESSARD.	241
Recherches sur les antigènes méningococciques et gonococciques, par M. NICOLLE, C. JOUAN et E. DEBAINS.	261
Essais de sérothérapie d'une affection mycosique chronique (lymphangite épizootique des Solipèdes), par L. NÈGRE et A. BOQUET.	269
Le Nuoc mam, condiment national indochinois, par EDMOND ROSÉ.	275
Condiments azotés solides en Indochine, par H. BRÉMOND et E. ROSÉ.	282
Étude comparée de diverses sauces alimentaires, par E. ROSÉ.	292
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Du mécanisme de l'infection dysentérique, de la vaccination contre la dysenterie par la voie buccale et de la nature de l'immunité antidysentérique, par A. BESREDKA.	301
Recherches sur l'action bactéricide de divers sérums antimicrobiens, par M. NICOLLE, C. JOUAN et E. DEBAINS.	318
Essais de sérothérapie dans la fièvre ondulante, par EDMOND SERGENT et A. LHÉRITIER.	336
Les formes actinomycotiques du staphylocoque, par J. MAGROU.	344
Contribution à l'étude de l'hérédité de la rage, par P. REMLINGER.	375
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Sur la modification d'une souche microbienne par la sélection des germes phagocytables, par E. WOLLMAN.	389

Recherches expérimentales sur la grippe, par CHARLES NICOLLE et CHARLES LEBAILLY	395
Contribution à l'étude des parasites microbiens des insectes, étude de <i>Bacillus hoplosternus</i> Paillot, par A. PAILLOT	403
A propos de la recherche des leucocytes dans le lait, par H. KUFFERATH	420
Le rôle de la rate dans la fièvre récurrente, par le P ^r ANAST. ARAVANTINOS	425
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Influence de la température sur la phagocytose, par TH. MADSEN et OVE WULFF.	437
Action du sérum antipneumococcique au cours de la pneumonie et dans les complications de la grippe, par le D ^r LOUIS CRUVEILHIER.	448
Le contrôle bactériologique et hygiénique des laits; méthodes employées et appréciation des résultats, par H. KUFFERATH	462
Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1918, par JULES VIALA	484
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Les particularités de la nutrition et la vie symbiotique chez les mouches tsétsés, par E. ROUBAUD	489
L'antiseptisation des vêtements du combattant; étude expérimentale, par MM. F. HEIM, E. FERNRACH et G. RULLIER.	537
Reproduction des infections paratyphique et typhique; sensibilisation au moyen de la bile, par A. BES-REDKA	557
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Sur la vitesse de locomotion du vibron cholérique, par G. SANARELLI	569
Hérédité, accoutumance et variabilité dans la fermentation lactique, par HENRI CARDOT et CHARLES RICHET	575
Action de l'éther sur le virus rabique, par P. REMLINGER (premier mémoire)	616
Étude sur le bacille du Rouget, par L. COTONI	634
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Du mode d'action de l'adrénaline sur les toxines bactériennes, par A. MARIE.	645

De l'action antagoniste du sérum sanguin de quelques mammifères sur les protéases microbiennes, par L. LAUNOY	637
L'infection, la sensibilisation et l'immunité dans la lymphangite épizootique des solipèdes, par A. BOQUET et L. NÈGRE	678
La lutte contre la diphtérie dans le Luxembourg belge. — Du diagnostic de la diphtérie par l'examen microscopique direct, par P.-F. LOMRY	713
Sur l'action différente de la cholestérine et du sérum antitétanique dans l'empoisonnement par la strychnine, par G. TIZZONI et G. PERRUCCI	723
Un cas de guérison spontanée de la rage à virus fixe, chez le lapin (inoculation sous-dure-mérienne), par P. REMLINGER	735
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Études sur le tréponème de la paralysie générale, par C. LEVADITI et A. MARIE (de Villejuif).	741
Utilisation des amides par la levure, par PIERRE THOMAS.	777
Production de leucocytes polynucléés par des fragments de rate cultivés <i>in vitro</i> , par MAURICE DE LAET	807
L'immortalité des organismes unicellaires, par S. METALNIKOW	817
De la pathogénie du choléra, par G. SANARELLI (<i>premier mémoire</i>) : La défense naturelle du péritoine contre les vibrions.	837
De la vaccination contre les états typhoïdes par la voie buccale, par A. BESREDKA	882

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

ARAVANTINOS (Anast.) . . .	Le rôle de la rate dans la fièvre récurrente	423
BESREDKA (A.)	Du mécanisme de l'infection dysentérique, de la vaccination contre la dysenterie par la voie buccale et de la nature de l'immunité antidysentérique	301
—	Reproduction des infections paratyphique et typhique; sensibilisation au moyen de la bile	537
—	De la vaccination contre les états typhoïdes par la voie buccale	882
BOQUET (A.) et NÈGRE (L.) .	Polymorphisme et déterminisme morphogénique du cryptocoque de Rivolta. Essais de sérothérapie d'une affection mycosique chronique (Lymphangite épizootique des Solipèdes)	184 269
—	L'infection, la sensibilisation et l'immunité dans la lymphangite épizootique des Solipèdes	678
BRÉMOND (H.) et ROSÉ (E.) .	Condiments azotés solides en Indochine.	282
CALMETTE (A.)	Sur l'excrétion des bacilles tuberculeux par l'intestin et par les voies biliaires.	60
CARDOT (Henri) et RICHET (Charles).	Hérédité, accoutumance et variabilité dans la fermentation lactique	573
CAULLERY (M.) et MESNIL (F.).	<i>Metchnikovellidæ</i> et autres protistes parasites des grégaires d'Annélides	209
COTONI (L.).	Etude sur le bacille du rouget.	634
CRUVEILHIER (Louis).	Action du sérum antipneumococcique au cours de la pneumonie et dans les complications de la grippe	448

DEBAINS (E.), JOUAN (C.) et NICOLLE (M.)	Recherches sur les antigènes méningo- cocciques et gonococciques	261
—	Recherches sur l'action bactéricide de divers sérums antimicrobiens	318
DE LAËT	Production de leucocytes polynucléés par des fragments de rate cultivés <i>in</i> <i>vitro</i>	807
DELEZENNE (C.)	Le zinc constituant cellulaire de l'orga- nisme animal. Sa présence et son rôle dans le venin des serpents	68
DURÉT (Paul)	Nouvelle préparation d'un calomel très dissociable	174
—	Formule modifiée de pommade prophylac- tique au calomel léger et très dis- sociable	177
—	Préparation aqueuse stable de calomel dissociable injectable	181
FERNBACH (E.), HEIM (F.) et RULLIER (G.)	L'antiseptisation des vêtements du com- battant, étude expérimentale	537
GESSARD (C.)	Diagnose pigmentaire du bacille pyocy- anique	211
HEIM (F.), FERNBACH (E.) et RULLIER (G.)	L'antiseptisation des vêtements du com- battant; étude expérimentale	537
JOUAN (C.), NICOLLE (M.) et DEBAINS (E.)	Recherches sur les antigènes méningo- cocciques et gonococciques	261
—	Recherches sur l'action microbicide de divers sérums antimicrobiens	318
KUFFERATH (H.)	A propos de la recherche des leucocytes dans le lait	420
—	Le contrôle bactériologique et hygiéni- que des laits; méthodes employées et appréciation des résultats	462
LAUNOY (L.)	Etude sur le pouvoir antitryptique du sérum sanguin. — I. Ses valeurs limites; leur expression numérique. — II. Le mouvement de la protéolyse dans un milieu « gélatine-trypsine- sérum »	1
—	De l'action antagoniste du sérum sanguin de quelques mammifères sur les pro- téases microbiennes	657
LEBAILLY (Charles) et NI- COLLE (Charles)	Recherches expérimentales sur la grippe	395

LEVADITI (C.) et MARIE (A.), de Villejuif.	Etude sur le tréponème de la paralysie générale.	741
LHÉRITIER (A.) et SERGENT (Edmond)	Essais de sérothérapie dans la fièvre ondulante	336
LOMRY (P.-F.)	La lutte contre la diphtérie dans le Lu- xembourg belge. — Du diagnostic de la diphtérie par l'examen microscopique direct	713
MADSEN (Th.) et WULFF (Ove).	Influence de la température sur la pha- gocytose	437
MAGROU (J.)	Les formes actinomycotiques du staphy- locoque	344
MARIE (A.)	Du mode d'action de l'adrénaline sur les toxines bactériennes	645
MARIE (A.), de Villejuif. et LEVADITI (C.)	Etude sur le tréponème de la paralysie générale	741
MAZÉ (P.)	Recherche d'une solution purement mi- nérale capable d'assurer l'évolution complète du maïs cultivé à l'abri des microbes.	439
MESNIL (F.) et CAULLERY (M.).	<i>Metchnikovellidæ</i> et autres protistes pa- rasites des grégaires d'Annélides	209
METALNIKOW (S.)	L'immortalité des organismes cellulaires.	817
METCHNIKOFF (Olga)	Epilogue	53
NÈGRE (L.) et BOQUET (A.).	Polymorphisme et déterminisme mor- phogénique du cryptocoque de Rivolta.	484
—	Essais de sérothérapie d'une affection mycosique chronique (Lymphangite épizootique des Solipèdes).	269
—	L'infection, la sensibilisation et l'immu- nité dans la lymphangite épizootique des Solipèdes	678
NICOLLE (Charles) et LEBAIL- LY (Charles)	Recherches expérimentales sur la grippe.	395
NICOLLE (M.), JOUAN (C.) et DEBAINS (E.)	Recherches sur les antigènes méningo- cocciques et gonococciques	261
—	Recherches sur l'action microbicide de divers sérums antimicrobiens	318
PAILLOT (A.)	Contribution à l'étude des parasites mi- crobiens des insectes. Etude de <i>Bacil- lus hoplosternus</i> Paillot	403
PERRUCCI (G.) et TIZZONI (G.).	Sur l'action différente de la cholestérine et du sérum antitétanique dans l'em- poisonnement par la strychnine	723

PIOT BEY	Recrudescence de la peste bovine en Egypte. Extinction rapide d'un foyer par l'immunisation active des contaminés; innocuité absolue du sang pesteux contenant des piroplasmes utilisé au cours des vaccinations; susceptibilité des bovidés égyptiens à la peste bovine. persistance, au delà de cinq années, de l'immunité acquise à la suite des vaccinations antipestiques	497
REMLINGER (P.)	La diffusibilité du virus rabique	28
—	Contribution à l'étude de l'hérédité de la rage	375
—	Action de l'éther sur le virus rabique (<i>premier mémoire</i>)	616
—	Un cas de guérison spontanée de la rage à virus fixe, chez le lapin (inoculation sous-dure-mérienne)	735
RICHET (Charles) et CARDOT (Henri)	Hérédité, accoutumance et variabilité dans la fermentation lactique	575
ROSÉ (Edmond)	Le Nuoc-mam, condiment national indochinois	275
—	Etude comparée des diverses sauces alimentaires	292
ROSÉ (E.) et BRÉMOND (H.)	Condiments azotés solides en Indochine	282
ROUBAUD (E.)	Les particularités de la nutrition et la vie symbiotique chez les mouches tsé-tsés	489
ROUX	André Chantemesse	137
RULLIER (G.), HEIM (F.) et FERNBACH (E.)	L'antiseptisation des vêtements du combattant; étude expérimentale	537
SANARELLI (G.)	Sur la vitesse de locomotion du vibron cholérique	569
—	De la pathogénie du choléra (<i>premier mémoire</i>). La défense naturelle du péritoine contre les vibrions	837
SERGEANT (Edmond) et LHÉRITIER (A.)	Essais de sérothérapie dans la fièvre ondulante	336
THOMAS (Pierre)	Utilisation des amides par la levure	777
TIZONI (G.) et PERRUCCI (G.)	Sur l'action différente de la cholestérine et du sérum antitétanique dans l'empoisonnement par la strychnine	723
VIALA (Jules)	Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1918	484

VOLPINO (G.)	Etude expérimentale sur la thérapie de la tuberculose	191
WOLLMAN (E.)	Sur la modification d'une souche microbienne par la sélection des germes phagocytables	389
WULFF (Ove) et MADSEN (Th.)	Influence de la température sur la phagocytose	437

TABLE DES PLANCHES

PL. I, II, III et IV	Mémoire de L. LAUNOY	1
PL. V	— de M. CAULLERY et F. MESNIL	209
PL. VI	— de J. MAGROU	344
PL. VII	— de L. COTONI	634
PL. VIII	— de C. LEVADITI et A. MARIE	741
PL. IX, X et XI (1)	— de G. SANARELLI	837

(1) Ces planches portent par erreur les numéros VIII, IX, IX.

Le Gérant : G. MASSON.

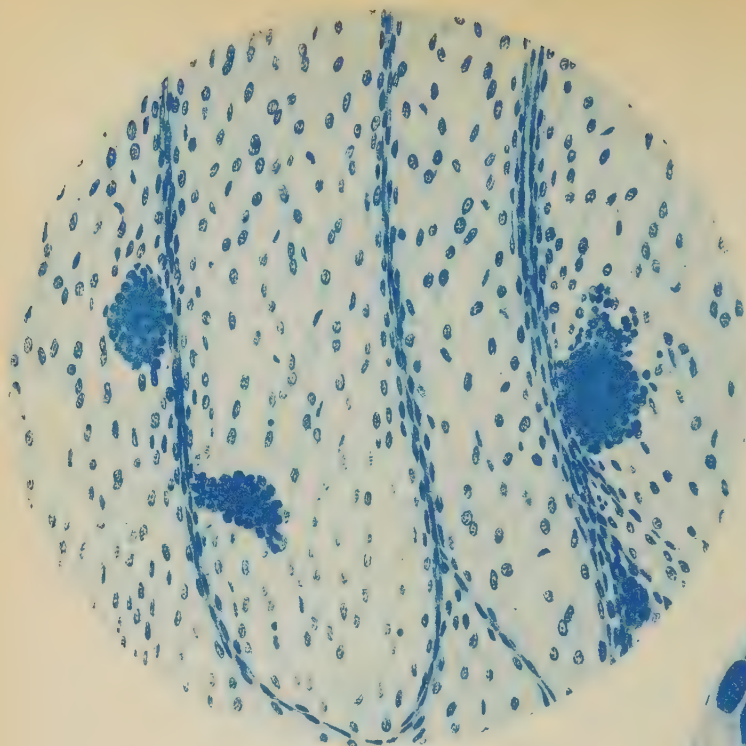


Fig. 1.

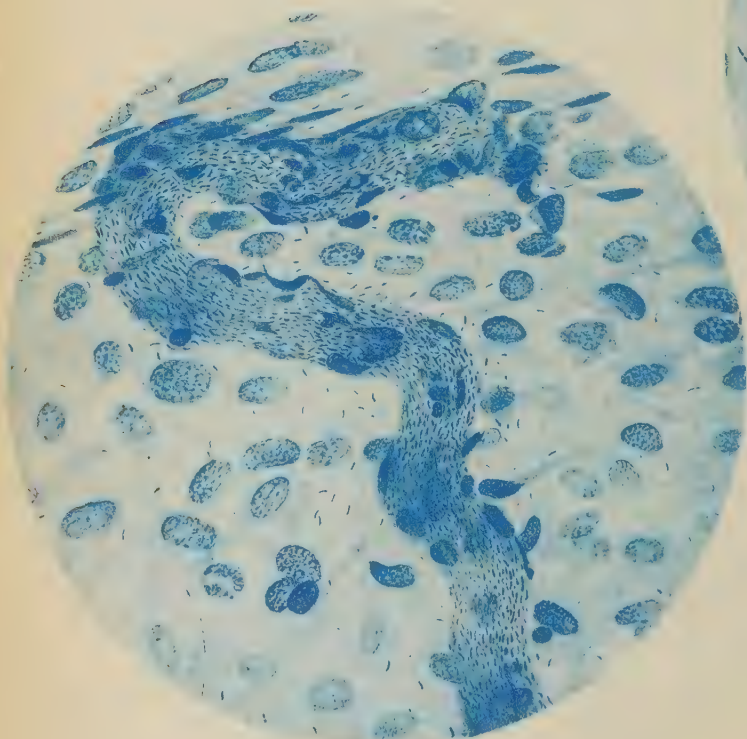
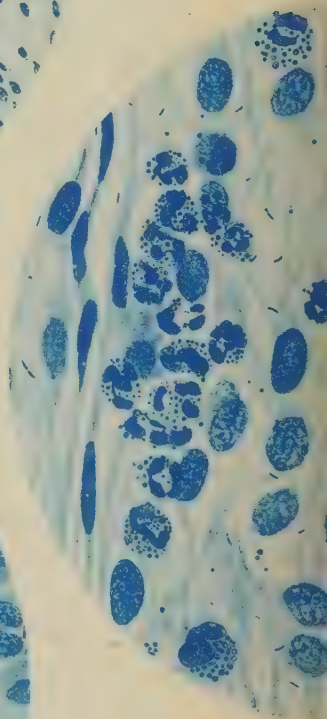


Fig. 2.



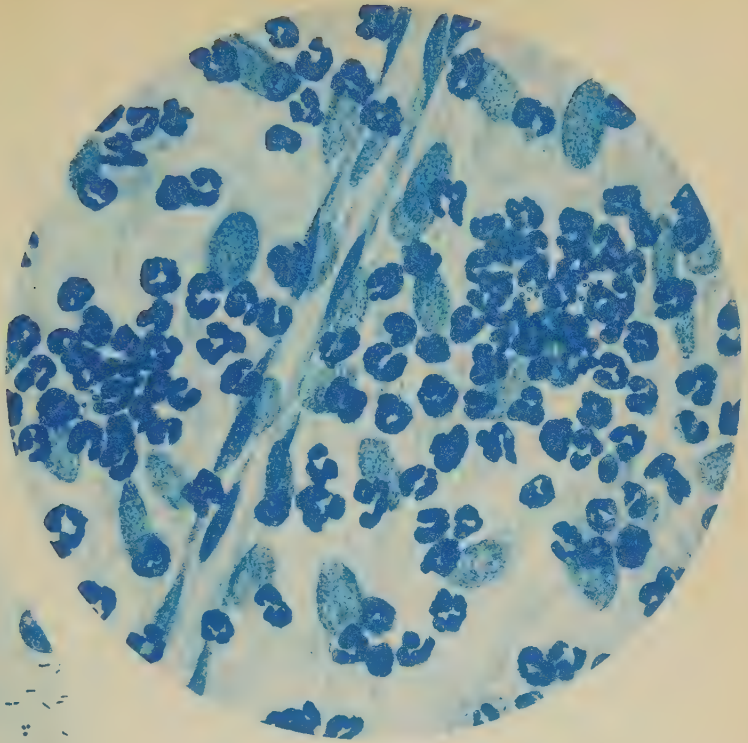


Fig. 4.

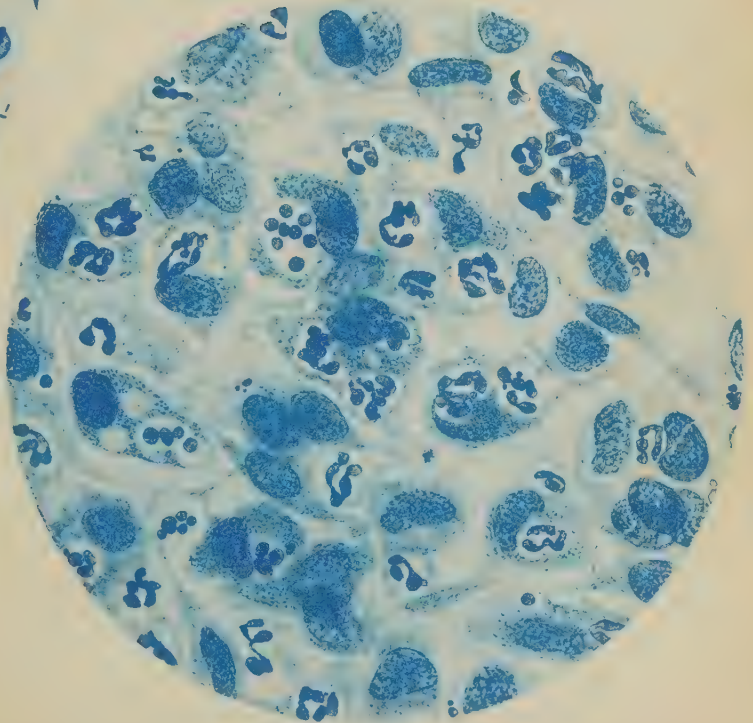


Fig. 5.

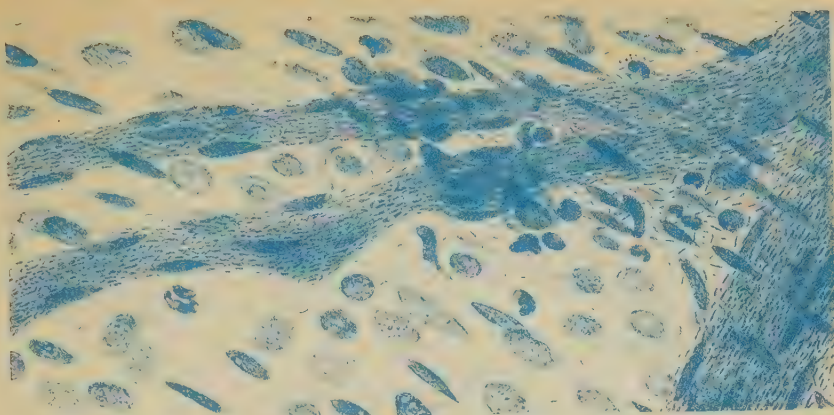


Fig. 6.

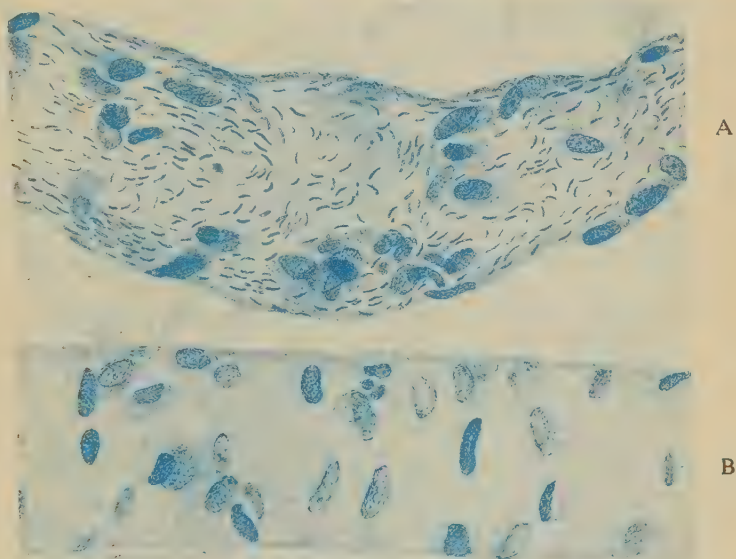


Fig. 7.

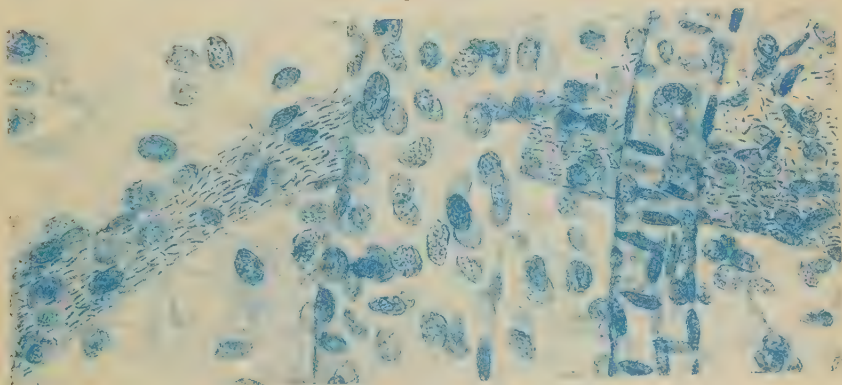


Fig. 8.

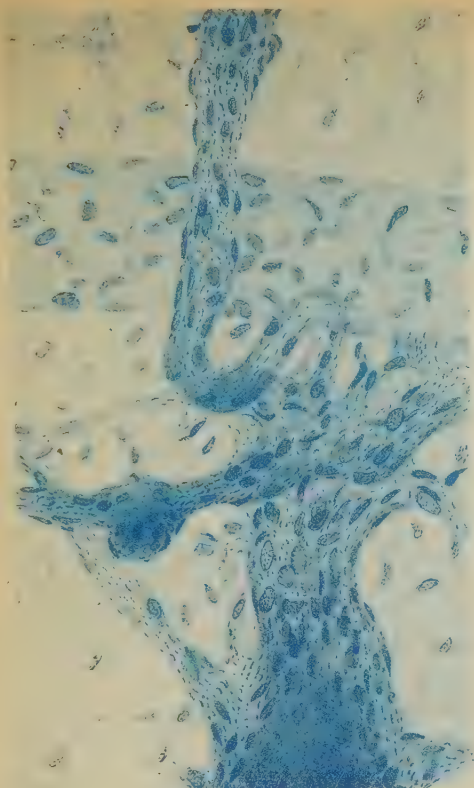


Fig. 9.

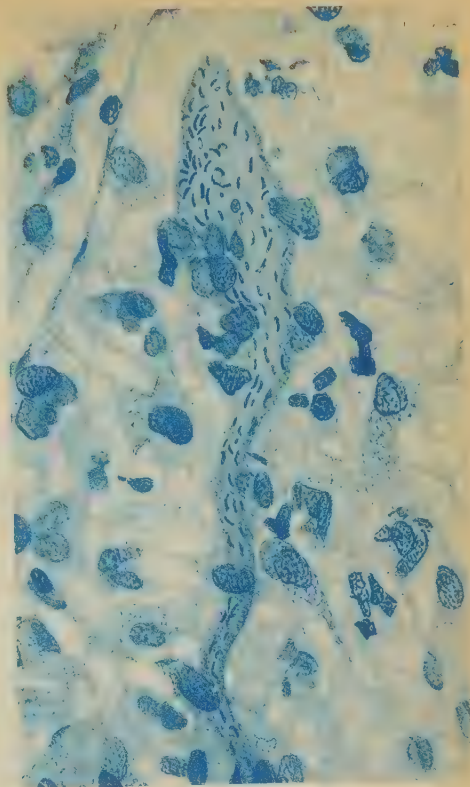


Fig. 10.

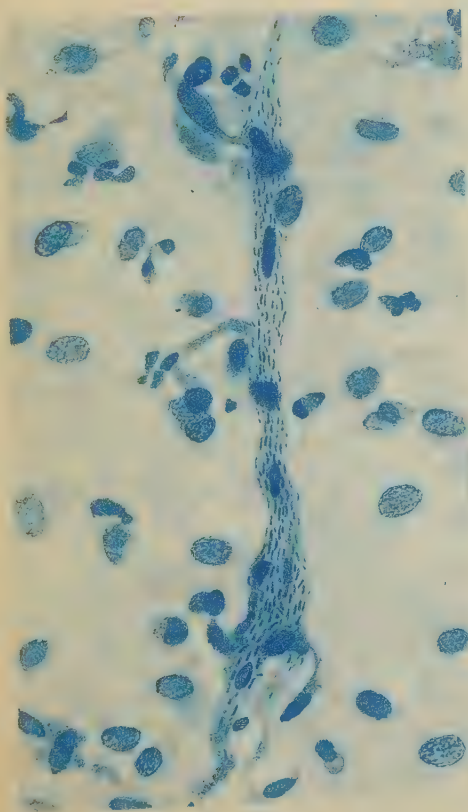


Fig. 11.

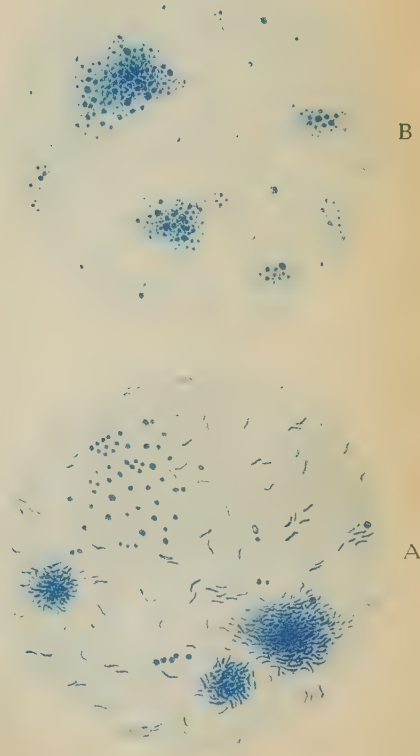


Fig. 12.

[illegible]

DEMCO 38-297

3 8198 303 046 773
THE UNIVERSITY OF ILLINOIS AT CHICAGO

4

